

Avaliação da toxicidade aguda do extrato acuoso do pó do mesocarpo de *Orbignya phalerata* Mart (babaçu)

Evaluación de la toxicidad aguda de polvo de extracto acuoso de mesocarpio *Orbignya phalerata* Mart (babasú)

Evaluation of acute toxicity of the powder of mesocarp aqueous extract *Orbignya phalerata* Mart (babassu)

Ana Paula dos Santos e Silva^I, Geane Felix de Sousa^{II}, Rivelilson Mendes de Freitas^I, Lívio César Cunha Nunes^I

^I Universidade Federal do Piauí. Teresina - Piauí, Brasil.

^{II} Universidade Federal do Ceará. Fortaleza - Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivos: os efeitos da administração aguda oral do extrato aquoso do pó obtido do mesocarpo de *Orbignya phalerata* Mart foram investigados sobre parâmetros bioquímicos e hematológicos em camundongos *Swiss* machos.

Métodos: os animais (n= 5-7/grupo) foram tratados por via oral com as doses de 1, 2 e 3 g/kg de peso corporal, observados durante 24 h e em seguida foi feita a coleta do sangue para avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos.

Resultados: o tratamento com extrato aquoso do pó causou um pequeno número de mortes e baixa toxicidade nos animais. A administração do extrato aquoso do pó não alterou os parâmetros bioquímicos e hematológicos e o peso de órgãos. Para os parâmetros hematológicos, houve pequenas mudanças nas contagens de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos, mas estes não foram diferentes dos valores de referência.

Conclusões: em conclusão, a administração aguda do extrato aquoso do pó não induziu nenhum efeito de risco na maioria dos parâmetros bioquímicos e hematológicos estudados em camundongos *Swiss* machos. No entanto, novos

estudos com doses mais elevadas são necessários, para justificar ainda mais o uso seguro do mesocarpo do babaçu na alimentação humana.

Palavras-chave: babaçu, mesocarpo, *Orbignya phalerata* Mart, Hematologia, Bioquímica.

RESUMEN

Objetivos: los efectos de la administración oral aguda de polvo de extracto acuoso obtenido del mesocarpio de *Orbignya phalerata* Mart fueron investigados en los parámetros bioquímicos y hematológicos en ratones machos suizos.

Métodos: los animales (n= 5-7/grupo) se trataron por vía oral con dosis de peso corporal 1, 2 y 3 g/kg, se observaron durante 24 h y luego se recogió sangre para la evaluación de los parámetros bioquímicos y hematología.

Resultados: el tratamiento con polvo de extracto acuoso causó algunas muertes y baja toxicidad en animales. Su administración no alteró los parámetros bioquímicos y hematológicos ni el peso de los órganos. Para los parámetros hematológicos hubo pequeños cambios en el recuento de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y monocitos, pero estos no fueron diferentes de los valores de referencia.

Conclusiones: la administración aguda de polvo de extracto acuoso no indujo ningún efecto de riesgo en la mayoría de los parámetros bioquímicos y hematológicos estudiados en ratones machos suizos. Sin embargo, los estudios con dosis mayores son necesarios para justificar aún más el uso seguro de mesocarpio de babasú en los alimentos.

Palabras clave: babasú, mesocarpio, *Orbignya phalerata* Mart, hematología, bioquímica.

ABSTRACT

Objectives: the effects of acute oral administration of aqueous extract powder obtained from the *Orbignya phalerata* Mart mesocarp were analyzed in terms of biochemical and hematological parameters in male Swiss mice.

Methods: mice (n= 5-7/group) were orally treated with doses of 1, 2, and 3 g/kg body weight, they were observed for 24 h and then blood samples were collected for evaluation of biochemical and hematological parameters.

Results: treatment with aqueous extract power caused the death of some animals and low toxicity. The administration did not alter either the biochemical and hematological parameters or the weight of organs. As to the hematological parameters, there were small changes in neutrophil, lymphocyte, eosinophil and monocyte counts, but these were not different from the reference values.

Conclusions: the acute administration of aqueous extract powder did not induce any risky effect on most biochemical and hematological parameters studied in male Swiss mice. However, further studies with higher doses are needed to further support the safe use of *babassu* mesocarp in food.

Key words: babassu, mesocarp, *Orbignya phalerata* Mart, hematology, biochemistry.

INTRODUÇÃO

O extrativismo da palmeira do Babaçu (*Orbignya* sp.), uma planta da família das palmáceas Arecaceae, é uma atividade secular no território brasileiro, sendo pública e notória sua utilização como uma fonte de alimentos, material para construção de casas e energia.¹ O fruto do babaçu é composto por quatro partes principais e em cada fruto geralmente são encontradas de três a quatro amêndoas.² Das amêndoas do fruto do Babaçu é extraído um óleo vegetal rico em ácidos graxos láuricos, sendo responsável por quase 30 % da produção brasileira de extrativismo vegetal. Mesmo com grande destaque na economia de estados da União, é uma cultura que necessita de maiores estudos na exploração do seu potencial, uma vez que seu aproveitamento econômico está ligado à extração e aproveitamento do seu óleo vegetal, rejeitando-se 90 % do fruto, que pode ser aproveitado com as tecnologias disponíveis, quer como fonte energética, como matéria-prima para indústria siderúrgica, de alimento e para nutrição animal.³

Nas regiões neotropicais, a importância das palmeiras é confirmada em diversos estudos etnobotânicos, em relação aos aspectos alimentar, medicinal ou socioeconômico. Entre os representantes da flora das Florestas Tropicais, as espécies de Palmeiras (família Arecaceae) têm grande importância ecológica e econômica, provendo alimentos, fibras, bebidas e produtos medicinais.^{4,5}

No Brasil, a formulação de rações tem como alimentos tradicionalmente utilizados; o milho e o farelo de soja. Estes dois alimentos chegam a representar 90 % do total de ingredientes das rações.⁶ Em virtude do marco escasso e instável, muitas vezes existe a necessidade de importar insumos de outras regiões, o que eleva ainda mais os custos com a produção e conseqüentemente promove menores lucros ao produtor. Nesse contexto, o uso de matérias primas oriundas de vegetais regionais pode ser uma alternativa bastante viável.³

Apesar de ser vasta a bibliografia a respeito do babaçu como planta oleaginosa, poucos são os trabalhos e as pesquisas dedicadas exclusivamente ao pó do mesocarpo. O mesocarpo representa cerca de 20 % do fruto e contém em média 25 % de amido, sendo muito usado na fabricação de diversos tipos de alimentos.⁷ Do mesocarpo é obtido um pó amplamente comercializado na Região Nordeste. O pó pode ser obtido a partir da secagem e trituração do mesocarpo. O mesocarpo transformado em pó é peneirado, umedecido e finalmente torrado em fogo alto.⁴ Esse pó também é comumente utilizado pela população como medicamento. Dados etnobotânicos indicam que pode ser utilizada no tratamento de feridas crônicas, úlceras gástricas e duodenais, inflamação e obesidade.^{8,9}

O pó de babaçu é encontrado com freqüência em supermercados e outros estabelecimentos comerciais, sendo empregado como suplemento alimentar, porém sem a existência de trabalhos científicos que assegurem sua inocuidade ou riscos para o consumo humano. Além disso, existe a busca de alimentos alternativos que possam substituir os alimentos tradicionalmente utilizados no país, de forma a reduzir custos, impulsionar o mercado e manter, ou até mesmo, melhorar o desempenho dos animais. É necessário, portanto, um conhecimento das características desses alimentos, bem como, suas possíveis limitações devido aos aspectos bioquímicos e toxicológicos ainda não investigados.

Neste trabalho, pretende-se estudar a administração aguda do extrato aquoso do mesocarpo de *Orbignya phalerata* em parâmetros bioquímicos e hematológicos de camundongos, além de seu efeito sobre a massa de algumas vísceras, contribuindo com dados pertinentes à literatura, uma vez que esse mesocarpo é amplamente utilizado na culinária brasileira e como ração animal.

MÉTODOS

O material vegetal foi coletado em Fevereiro de 2010, na cidade de Parnarama, Estado do Maranhão, Brasil (Latitude 5°40'S longitude 43°06'O), e sua exsiccata (Número 26.453) foi depositada no Herbário Graziella Barroso, da Universidade Federal do Piauí. O extrato aquoso do mesocarpo de *Orbignya phalerata* foi preparado no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica desta Universidade.

O mesocarpo de *Orbignya phalerata*, obtido a partir do coco maduro, depois de seco, foi colocado em estufa à temperatura de 45 a 50 °C, por 24 h, para retirada da umidade e submetido a processo de moagem obtendo-se o pó. Para obtenção do extrato aquoso do pó (EAP) proveniente do mesocarpo de *Orbignya phalerata*, utilizaram-se 10 g do pó, disperso em 100 mL de água destilada, foi macerado por 48 h, resultando em concentração de 1 g/mL. O EAP final foi acondicionado em frasco de vidro âmbar e colocado em refrigerador em temperatura constante de ± 10 °C.

Camundongos albinos *Swiss*, machos, com peso corporal variando entre 25 ± 5 g originários do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí (UFPI), destinados ao experimento, permaneceram nas dependências do Laboratório de Pesquisa Experimental em Ciências Biológicas, por sete dias, para a adequada aclimatação. As unidades experimentais foram mantidas em câmaras com temperatura controlada (22 ± 2 °C), em ciclo claro-escuro de 12 h, com água e ração (Nuvilab®) *ad libitum*. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Experimentação em Animais da Universidade Federal do Piauí.

Para a determinação da toxicidade aguda por via oral do EAP (1, 2 e 3 g/kg) foram utilizados camundongos separados em grupos de 7 a 9 animais por tratamento, mantidos em jejum prévio de 12 h antes dos ensaios. Neste experimento, foi realizada a determinação da dose letal mediana (DL₅₀).¹⁰⁻¹²

Para este teste, as unidades experimentais foram submetidas ao tratamento com doses crescentes (1, 2 e 3 g/kg) do EAP por via oral. Após os tratamentos, os animais foram observados por um período de 24 h. A mortalidade para cada uma das doses foi anotada e, por regressão linear, o valor de DL₅₀ calculado.¹⁰

Simultaneamente ao teste da DL₅₀ pela administração por via oral com as três doses do EAP procedeu-se a observação das unidades experimentais no tempo de 30 min, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 h durante um dia de observação, com o objetivo de quantificar-se os efeitos destes sobre os parâmetros: a) Estado de consciência e disposição (aparência geral, frênito vocal, irritabilidade); b) Coordenação motora (atividade geral, resposta ao toque, resposta ao aperto de cauda, contorção abdominal, marcha, reflexo de endireitamento); c) Tônus muscular (tônus das patas, tônus do corpo, força para agarrar, ataxia); d) Reflexos (auricular, corneal); e) Atividade do sistema nervoso central (tremores, convulsões, estimulações, fenômeno de *Straub*, sedação, hipnose, anestesia); f) Atividade do sistema nervoso autônomo (lacrimação, ptosis, micção defecação, piloereção, hipotermia, respiração).

Vinte e dois camundongos correspondendo a quatro grupos (n= 5-7/grupo) serão tratados por via oral com solução salina 0,9 % (grupo controle) e com as doses de 1, 2 e 3 g/kg do extrato de mesocarpo do Babaçu (EAP 1, EAP 2 e EAP 3, respectivamente). Todos os grupos serão observados durante 24 h. Ao final do tratamento, os animais serão anestesiados com éter. Em seguida, se procederá à coleta de sangue por rompimento do plexo retro-orbital com auxílio de capilar de vidro.¹³ O sangue será acondicionado em dois tipos de tubo: um com

anticoagulante HB (Laborlab[®]) para determinação dos parâmetros hematológicos, e o outro, sem anticoagulante, para obtenção do soro para avaliação dos parâmetros bioquímicos.

Para análise bioquímica, o material será centrifugado a 3 500 rpm durante 10 min e, em seguida, determinados os parâmetros glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (AST) colesterol total, triglicerídeos, fosfatase alcalina (ALP), proteínas totais, bilirrubinas total e direta. Os ensaios serão realizados em aparelho automático Labmax 240 (Labtest) com sistemas comerciais da Labtest[®].

Os valores para eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) serão determinados imediatamente após a coleta através do analisador automático de células hematológicas Advia 120/Hematology Siemens. A contagem diferencial de leucócitos será realizada em extensões coradas com May-Grünwald-Giemsa. Em cada ensaio, 100 células serão analisadas e contadas.

A análise estatística da dose letal mediana (DL₅₀) pelo método clássico de regressão linear e da toxicidade aguda. No estudo estatístico dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, os valores serão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). As diferenças entre os grupos serão determinadas também pela análise de variância (ANOVA), seguida, quando detectada diferença, pelo teste *t* de Student-Newman-Keuls. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre \geq a 5 %.

RESULTADOS

O teor de umidade residual de 12 % foi verificado no pó de mesocarpo de babaçu, determinada conforme Farmacopéia Brasileira IV.¹⁴ O EAP não alterou de forma significativa o comportamento motor dos animais. Durante o tratamento, não foram observados sinais clínicos de toxicidade e poucas mortes foram registradas (tabela 1). Não houve alteração no consumo de água e ração dos animais. Nossos resultados são contrários aos efeitos do extrato do fruto, em ratos, que produziu uma redução do consumo de alimento e do ganho de peso corporal e um índice significativo de mortalidade dos animais.¹⁵

Tabela 1. Toxicidade aguda do extrato aquoso do pó de *Orbignya phalerata* de acordo com a via de administração e o número de mortes a partir da administração oral em doses crescentes da respectiva amostra

Dose (g/kg)	Via de administração	Número de animais por grupo	Número de mortes	% Mortalidade
1	oral	5	0	00
2	oral	5	1	14
3	oral	5	2	28

Camundongos machos *Swiss*, tratados por via oral com solução salina 0,9 % (Controle, n= 7) e com extrato aquoso do pó (EAP) de *Orbignya phalerata* nas doses de 1 g/kg (EAP 1, n= 5), 2 g/kg (EAP 2, n= 5), e 3 g/kg (EAP 3, n= 5). Os

animais foram observados durante 24 h após o tratamento. Os valores representam à média \pm E.P.M. do número de animais usados nos experimentos.

Foi efetuada a determinação da DL₅₀ através da administração por via oral do EAP de *Orbignyia phalerata* em camundongos, por ser uma via de utilização para o consumo humano. Os resultados revelaram valores de DL₅₀ para o EAP de *Orbignyia phalerata* de 3722,42 mg/kg. Na análise do "screening hipocrático" durante e as primeiras 24 h da administração por via oral do EAP de *Orbignyia phalerata* nas doses de 1, 2 e 3 g/kg não foram observadas alterações nos parâmetros estado de consciência e disposição (atividade geral); sistema motor e muscular (resposta ao toque, reflexo de endireitamento e tônus do corpo), que não revelaram-se alterados (tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros relativos ao "screening hipocrático", após administração por via oral com extrato aquoso do pó de *Orbignyia phalerata*

Parâmetros avaliados		Grupos	Tempo (h)							n	
			0	1/2	1	2	4	8	12		24
Estado de consciência e disposição	Atividade geral	Controle	4	4	4	4	4	4	4	4	7
		EAP 1 mg/kg	3	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 2 mg/kg	3	3	3	3	4	4	4	4	5
		EAP 3 mg/kg	3	2	3	2	4	4	4	4	5
Sistema motor e muscular	Resposta ao toque	Controle	4	4	4	4	4	4	4	4	7
		EAP 1 mg/kg	3	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 2 mg/kg	3	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 3 mg/kg	2	2	3	4	4	4	4	4	5
	Reflexo de endireitamento	Controle	4	4	4	4	4	4	4	4	7
		EAP 1 mg/kg	3	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 2 mg/kg	3	2	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 3 mg/kg	3	2	2	4	4	4	4	4	5
	Tônus do corpo	Controle	4	4	4	4	4	4	4	4	7
		EAP 1 mg/kg	3	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 2 mg/kg	2	3	3	4	4	4	4	4	5
		EAP 3 mg/kg	3	2	4	4	4	4	4	4	5

4: normal; 3: levemente reduzido; 2: moderadamente reduzido; 1: intensamente reduzido; 0: ausente. n: número de animais por grupo. EAP: extrato aquoso do pó.

O tratamento agudo com o EAP de *Orbignya phalerata* nas doses de 1, 2 e 3 g/kg, de forma geral, não induziu modificações no perfil bioquímico (tabela 3). Todos os parâmetros mantiveram-se dentro da faixa de referência para camundongos.¹⁶

Parâmetros hematológicos obtidos de camundongos machos *Swiss*, tratados por via oral com solução salina 0,9 % (Controle, n= 7) e com extrato aquoso do pó (EAP) de *Orbignya phalerata* nas doses de 1 g/kg (EAP 1, n= 5), 2 g/kg (EAP 2, n= 5), e 3 g/kg (EAP 3, n= 5). Os animais foram observados durante 24 h após o tratamento. Os valores representam a média \pm E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n= representa o número de animais em cada grupo.

De maneira semelhante, observou-se que o tratamento oral dos animais com o *Orbignya phalerata* nas doses de 1, 2 e 3 g/kg não alterou significativamente o perfil hematológico (tabela 4), embora flutuações não significativas na contagem diferencial de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos foram registrados.

Parâmetros bioquímicos obtidos do soro de camundongos machos *Swiss*, tratados por via oral com solução salina 0,9 % (Controle, n= 7) e com extrato aquoso do pó (EAP) de *Orbignya phalerata* nas doses de 1 g/kg (EAP 1, n = 5), 2 g/kg (EAP 2, n= 5), e 3 g/kg (EAP 3, n= 5). Os animais foram observados durante 24 h após o tratamento. Os valores representam à média \pm E.P.M. do número de animais usados nos experimentos. n representa o número de animais em cada grupo.

DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a administração oral das doses avaliadas do extrato aquoso do pó (EAP) de *Orbignya phalerata*, de forma geral, não produziu efeitos tóxicos em camundongos *Swiss* adultos, uma vez que durante o tratamento, nenhum sinal clínico visível de toxicidade foi observado. Em adição, a atividade geral dos ratos não foi alterada, assim como seu consumo de ração e água.

O acompanhamento da massa corporal do animal é um importante indicador para a avaliação da toxicidade de uma substância. No entanto, não foi possível em nossos experimentos detectar se extrato aquoso do pó (EAP) de *Orbignya phalerata* alterou o ganho de massa corporal dos camundongos, uma vez que, os animais foram tratados de forma aguda e observados somente por 24 h. De um modo geral o perfil bioquímico dos animais permaneceu dentro dos valores de referência.¹⁷ Dessa forma, pode ser sugerido que o EAP nas doses testadas não produz insuficiência renal aguda ou hepatotoxicidade nos animais.¹⁸

Quanto ao estudo hematológico dos animais tratados com o EAP, não foram detectadas alterações nos seguintes parâmetros analisados VCM, HCM, RDW e no número de plaquetas. A contagem diferencial de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos revelou, embora, dentro dos limites de referência,¹⁹ apresentaram pequenas flutuações, porém sem indicativo de importância clínica.

Baseados nos resultados obtidos, conclui-se que a administração aguda do extrato aquoso do pó de *Orbignya phalerata* não produz efeitos tóxicos sobre a maioria dos parâmetros bioquímicos e hematológicos estudados em camundongos adultos.

A caracterização pretendida no presente trabalho é fundamental para garantir segurança da utilização do mesocarpo de babaçu na alimentação humana e animal. Os resultados preliminares do presente estudo revelaram baixa toxicidade do

extrato aquoso do pó de *Orbignya phalerata* por via oral nos Camundongos, sendo a maior dose utilizada nos estudos (3 g/kg), aproximadamente 7,5 vezes superior à habitualmente usada por adultos como alimento (0,4 g/kg por dia), sugerindo uma segurança quanto para o consumo humano e animal. Além disso, conclui-se que a administração aguda do extrato avaliado não produz efeitos tóxicos sobre a maioria dos parâmetros bioquímicos e hematológicos estudados em camundongos adultos. Entretanto, novos estudos devem ser realizados para determinar quais as doses do extrato aquoso do pó de *Orbignya phalerata* podem causar uma possível sobrecarga renal e hepática em camundongos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teixeira MA. Biomassa de babaçu no Brasil. In Proceedings of the 4th Encontro de Energia no Meio Rural, Campinas, São Paulo; 2002.
2. Amaral FJ. The political economy of the babassu: A Economia Política do Babaçu. São Luís: SIOGE; 1990.
3. Carneiro APM, Pascoal LAF, Watanabe PH, Santos IB, Lopes JM, Arruda JCB. Farelo de babaçu em rações para frangos de corte na fase final: desempenho, rendimento de carcaça e avaliação econômica. Cienc Anim Bras. 2009; 10(1): 40-7.
4. Balick, MJ. Ethnobotany of Palms in the Neotropics. Advances economic Botany. 1985; 2(1): 9-23.
5. Svenning, JC, Macia MJ. Harvesting of *Geonoma macrostachys* Mart. Leaves for thatch: an exploration of sustentability. Rev Ecology. 2001; 167: 251-62.
6. Pascoal LAF, Bezerra APA, Gonçalves, JS. Farelo de babaçu: valor nutritivo e utilização na alimentação animal. Rev Ele Nutr. 2006; 3(4): 339-45.
7. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA. Departamento de Difusão de Tecnologia. Brasília: Babaçu, Programa Nacional de Pesquisa; 1984.
8. Barroqueiro ESB, Chagas AP, Nascimento FRF, Guerra RMNB. Cell macrophage activation and the diabetogenic effect of babassu mesocarp. Rev Bras Med Trop, 2001; 34(1): 72-8.
9. Carvalho Filho CJ. Influência das dietas rica em carboidrato sobre a produção de anticorpos auto-reativos em camundongos. São Luís, Maranhão: Dissertação de Mestrado em Saúde Pública. Universidade Federal do Maranhão; 2003.
10. Litchfield JT, Wilcoxon FA. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J Pharmacol Ex Ther. 1949; 96(2): 99-113.
11. Malonw MH, Ribichaud RC. A Hippocratic screen for pure or crude drug materials. Lloydia. 1963; 25(4): 345-63.
12. Campbell DES, Richter W. Determination of the acute toxicity and of the median LD50 dose. Acta Pharmacol Toxicol. 1967; 25(1): 345-63.

13. Waynforth BH. Injection techniques. In: experimental and Surgical Techniques in the Rat. London: Academic Press; 1980.
14. Farmacopéia Brasileira, 4. ed., São Paulo: Atheneu; 1988.
15. Sousa AIP. Efeitos do mesocarpo do babaçu sobre a bioquímica sanguínea em animais com tumor de Ehrlich. São Luís, Maranhão: Dissertação de Mestrado em Saúde e Ambiente. Universidade Federal do Maranhão; 2008.
16. Brito AS. Manual de Ensaio Toxicológicos *in vivo*. Campinas: Ed. Unicamp; 1994.
17. Harkness SE, Wagner JE. Biología e clínica de coelhos roedores. São Paulo: Livraria Roca; 1993.
18. Jahn AI, Günzel PKH. The value of spermatology in male reproductive toxicology: do spermatologic examinations in fertility studies provide new and additional information relevant for safety assessment? *Reprod Toxicol.* 1997;11(2):171-8.
19. Al-Habori M, Al-Aghbari A, Al-Mamary M, Baker M. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *J Ethnopharmacol.* 2002;83(3):209-17.

Recibido: 12 de diciembre de 2011.

Aprobado: 15 de junio de 2012.

Ana Paula dos Santos e Silva. Centro de Ciências da Saúde da UFPI. Campus Ministro Petrônio Portela, 64.049-550, Teresina - Piauí, Brasil. E-mail: liviocesar@hotmail.com