

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE

**TOXICIDADE SUB-AGUDA DA *Mentha x villosa* E SEU
PRINCIPAL CONSTITUINTE (ÓXIDO DE PIPERITENONA)**

Vilma Severina de Oliveira

Fortaleza - Ceará

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE

**TOXICIDADE SUB-AGUDA DA *Mentha x villosa* E SEU PRINCIPAL
CONSTITUINTE (ÓXIDO DE PIPERITENONA)**

Vilma Severina de Oliveira

Monografia apresentada ao Curso de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Hematologia e Hemoterapia

Orientadores: Dra. Alana Jocelina Montenegro de Castro

Dr. José Henrique Leal-Cardoso

Dr. Pergentino José da Cunha Sousa

Fortaleza - Ceará
1997

Ao Cunha, por acreditar em mim
sempre e por me mostrar sempre o
melhor caminho.

AGRADECIMENTOS

Em especial ao **Dr. Pergentino José da Cunha Sousa** pela enorme contribuição, orientação, apoio, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

À **Dra. Alana Jocelina Montenegro de Castro** pela orientação neste trabalho e pela paciência com a qual tirou nossas dúvidas durante todo o curso.

Ao **Prof. Dr. José Henrique Leal-Cardoso** pela sua contribuição e orientação.

Ao **Dr. José Murilo de Carvalho Martins** pela promoção deste curso e pela dedicação ao mesmo.

À **Dra. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes**, pela dedicação ao curso, pelo apoio dado durante todo o ano.

Ao **Laboratório Central do Hospital Universitário**, em particular à **Dra. Zilmar Fontenele e Silva** e o **Dr. Nilton César Weyne da Cunha**, pela colaboração na realização dos exames hematológicos e bioquímicos.

À Dra. Gianna Mendes Lima pela ajuda na realização dos testes bioquímicos, pelo apoio e pela força durante todo o curso.

Ao Dr. Mário Rigatto, pela orientação e direcionamento em um trabalho científico.

Aos colegas do curso de especialização pela amizade, carinho e apoio.

A todos os profissionais do HEMOCE pela valiosa colaboração.

Aos professores do curso, pela contribuição aos nossos conhecimentos.

ÍNDICE

RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	07
1 INTRODUÇÃO.....	08
2 MATERIAL E MÉTODO.....	12
3 RESULTADOS.....	14
4 DISCUSSÃO.....	20
5 CONCLUSÃO.....	21
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

RESUMO

Nós investigamos a toxicidade sub-aguda do óleo essencial de *Mentha x villosa* (OEMv) e de seu principal constituinte o óxido de piperitenona (OP), uma vez que a *Mentha x villosa* é utilizada no nordeste do Brasil como ansiolítico, para tratar problemas digestivos e diarreia com sangue oculto nas fezes e tem sido explorada pela indústria fitoterapêutica sob o nome de *Mentha crispera*. Este estudo consistiu na administração oral das doses de 55 e 110 mg/kg de OEMv e 40 e 80 mg/kg de OP (1/5 da DL₅₀ em camundongos, respectivamente) durante 30 dias consecutivos e analisados os parâmetros bioquímicos e hematológicos. OP (40 e 80 mg/kg), mas não o OEMv, induziu uma significativa diminuição dos níveis de glicose sanguínea sem alterações nos níveis de uréia, creatinina, TGO, TGP, colesterol e triglicerídeos. Também nenhuma mudança significativa no número de hemácias, hemoglobina, plaquetas, índices hematimétricos, hematócrito, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos foram observados com os grupos de animais que receberam OEMv e OP. Estes resultados indicam o baixo potencial tóxico do OEMv e OP em ratos e justifica o uso das preparações de folhas de *Mentha x villosa* na medicina popular.

ABSTRACT

We investigated the subacute toxicity of the essential oil from *Mentha x villosa* (EOMv) and their major constituent piperitenone oxide (PO), since *Mentha x villosa* is used in northeastern Brazil as ansiolytic, to treat digestive problems and diarrhea with occult blood in the stools and has been exploited by the phytotherapeutic industry under the name *Mentha crispa*. This study consisted oral administration of 55 and 110 mg/kg OEMv and 40 and 80 mg/kg PO (1/5 of LD₅₀ in mice, respectively) during 30 consecutive days and the analysis of the biochemical e hematological parameters. PO (40 and 80 mg/kg) but not EOMv induced a significant decrease of blood glucose levels without alterations in the urea, creatinine, ASAT, ALAT, cholesterol and triglyceride levels. Also, no significant change in the number of R.B.Cs, hemoglobin, hematimetric indices, platelets, hematocrit, neutrophils, lymphocytes monocytes, eosinophils and basophils were observed with groups of animals that recieved EOMv or PO. These results indicate low toxicity potential of EOMv and PO in rats and justify the use of *Mentha x villosa* leaf preparations in folk medicine.

1 - INTRODUÇÃO:

A terapêutica vegetal esteve, por longo período, sob o domínio popular onde o conhecimento empírico do valor medicinal das plantas tem prestado um serviço inestimável (MENDONÇA, 1989). Cada cultura e civilização, desde a mais primitiva até a mais sofisticada, desenvolveu sua própria prática de uso. A Índia é provavelmente o único lugar no mundo onde a tradição nunca morreu. Com mais de dez mil anos de prática contínua, a medicina Ayurvédica é a mais antiga forma de prática médica (LAVABRE, 1993).

Há algum tempo esquecidas, em todas as partes do mundo estão sendo reativadas as pesquisas sobre produtos de origem natural. A onerosa e, por vezes perigosa, utilização de drogas sintéticas cede espaço à procura crescente de novas fontes naturais de nutrientes e medicamentos. É compreensível, portanto, a corrida às florestas de que hoje temos conhecimento, com toda uma procura de amostras vegetais que, se realizada racionalmente, permitirá a essa e às futuras civilizações a elucidação de muitos problemas de cunho terapêutico nos quais a medicina ainda esbarra (BALBACH, BERG, 1982), mas muitas propriedades farmacológicas das plantas já foram descobertas e hoje, o arsenal terapêutico é vasto (MAGALHÃES, 1997).

O Brasil tem uma flora muito rica com uma infinidade de espécies com aplicações terapêuticas (GOTTLIEB & MORS, 1978; LAINETTI & BRITO, 1980; GOTTLIEB et al., 1981; SATO, 1987; BEZERRA, 1994). A região nordeste do Brasil possui uma flora rica em espécies produtoras de óleos essenciais.

Os óleos essenciais são princípios aromáticos, farmacologicamente ativos, de natureza fluida (alguns são sólidos em temperatura ambiente), são altamente voláteis, não são solúveis em água, são encontrados em várias plantas e são abundantes especialmente nas labiadas, mirtáceas, coníferas, rutáceas, lauráceas e umbilíferas; protegem a planta de doenças e parasitas e atraem certos insetos que fazem a polinização (MATOS & MATOS, 1989; LAVABRE, 1993). Apresentam uma grande importância econômica sendo utilizados largamente na indústria como edulcorantes e aromatizantes (FREISE, 1935; JACOBS, 1948; LE MOAN, 1973; GUENTHER, 1949; CAVEIRO et al., 1977; ITOKAWA et al., 1980, 1988); em perfumaria na composição de sabões, desinfetantes e cosméticos em geral; na preparação de doces caseiros, licores, bebidas aromáticas e refrescantes e aguardente de cana (MATOS & FERNANDES, 1975 - 1978; CRAVEIRO et al., 1978; ALBUQUERQUE, 1982; ALBUQUERQUE et al., 1995).

Dentre as diversas espécies produtoras de óleos essenciais temos a *Mentha x villosa* Huds. Esta planta pertence à família Labiatae. É uma planta herbácea, rasteira, com raiz fibrosa, caule avermelhado, ereto, ramoso, com folhas aromáticas e opostas. O limbo é oval-lanceolado, com margem serrilhada, superfície rugosa e glabra, apresenta pecíolo de 2-3 mm e não foram observadas inflorescências (MATOS, 1991).

A *Mentha x villosa* é uma erva aromática que é um híbrido da *Mentha spicata* L. e *Mentha suaveolens* Ehrh (HIRUMA, 1993; MATOS, 1994) e é comumente encontrada em pequenos jardins caseiros para uso como planta medicinal no nordeste do Brasil. É popularmente conhecida como hortelã-rasteira, hortelã comum e hortelã de folha pequena. Suas folhas são usadas na cozinha caseira como tempero e na medicina popular com estomáquico, ansiolítico e para o tratamento de cólica menstrual e diarreia de sangue (MATOS, 1994).

Estudos sobre esta planta confirmaram sua atividade antiparasitária na amebíase, giardíase e tricomoniase urogenital (BORBA et al., 1990; MELO et al., 1992; SANTANA et al., 1992). Estudos farmacológicos também mostraram que o óleo essencial de *Mentha x villosa* (OEMv) possui efeito depressor do sistema nervoso central (LIMA et al., 1994). No músculo esquelético de sapo o OEMv induz contração por liberar cálcio do retículo sarcoplasmático e também interfere com o acoplamento excitação-contração em um passo antes da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (FOGAÇA et al., 1997). No músculo liso ileal de cobaio o OEMv promove um relaxamento agindo provavelmente a nível do mecanismo de contração intracelular (SOUSA & LEAL-CARDOSO, 1997). Investigações tentando identificar o(s) princípio(s) ativo(s) referem o alto conteúdo de óxido de piperitenona bem como outros vinte e três constituintes menores no óleo essencial de *Mentha x villosa* (CRAVEIRO et al., 1990; HIRUMA et al., 1992).

O Óxido de piperitenona (OP; uma cetona monoterpênica de peso molecular 166,219) é um importante constituinte químico do óleo essencial de várias espécies de *Mentha* tais como: *Mentha longifolia*, *M. rotundifolia*, *M. suaveolens*, *M. spicata* L., e *Mentha x villosa* (BUCKINGHAM, 1994; LAWRENCE, 1992).

Estudos acerca do seu principal constituinte (óxido de piperitenona) mostram que esta substância apresenta atividade analgésica central em camundongos e ratos (ALMEIDA et al., 1996), bem como um efeito relaxante no músculo liso ileal de cobaio (SOUSA et al., 1997).

Os estudos de toxicidade sub-aguda tem sido desenvolvidos utilizando-se diversas espécies animais como ratos, cães, macacos, durante 27-30 dias (BANERJEE et al., 1977; HANASONO et al., 1979; LEE et al., 1981; MENDONÇA et al., 1991).

Uma vez que o largo uso da *Mentha x villosa* e seu principal constituinte (OP) tem estimulado diversos estudos farmacológicos decidimos estudar a toxicidade sub-aguda em ratos, mais especificamente os parâmetros bioquímicos e hematológicos, durante 30 dias.

2 - MATERIAL E MÉTODO:

O material botânico foi obtido no município de Pentecoste (Ceará). Deste foram obtidos o OEMv e o OP através da destilação por arraste com vapor d'água (CRAVEIRO et al., 1981). Tal técnica consistiu em colocar 1 kg de massa verde triturada ou moída em um recipiente através do qual se fez passar uma corrente de vapor d'água com pressão que arrastou os produtos voláteis existentes para um condensador, onde os vapores após voltarem ao estado líquido originaram 0,5 ml do óleo direto (OEMv) e 1,0 litro do hidrolato. Após várias passagens do hidrolato em diclorometano obtém-se de 0,4 a 0,5 ml do OP.

Uma vez obtido essas duas substâncias, estas eram levadas para o Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal do Ceará para serem analisadas através da técnica de cromatografia gasosa e espectrometria de massa, onde foram observadas variações do OEMv entre 42,29 a 84,44 % e do OP de 91,09 a 100 %. Tanto o OEMv quanto o OP eram armazenados a 2 °C até o seu uso.

O teste da toxicidade sub-aguda foi feito utilizando-se 46 ratos Wistar, machos e fêmeas, pesando $132,6733 \pm 1,8318$ g, os quais eram pesados semanalmente ao longo do tratamento. Estes animais foram tratados durante 30 dias com o OEMv, OP ou água. Para isto nós administramos a DL_{10} (1/5 da DL_{50} em camundongos) das drogas diariamente.

Os animais foram acondicionados em gaiolas em um número máximo de 10 animais. Estes receberam água e alimento *ad libitum*.

O grupo controle (n = 10) recebeu por via oral 0,1 ml/100 g de água + tween 80 0,1 % durante 30 dias. Os outros grupos foram constituídos das seguintes doses: 55 e 110 mg/kg de OEMv (n = 9 em ambos os grupos) e 40 e 80 mg/kg de OP (n = 10 e n = 9, respectivamente) solubilizados em tween 80 a 0,1 %.

Os parâmetros bioquímicos e hematológicos foram analisados antes e no final do tratamento. Para isso os animais eram anestesiados com éter etílico no momento da coleta do sangue, e o sangue colhido do plexo venoso orbital utilizando-se como material de punção um tubo de microhematócrito. As dosagens bioquímicas e hematológicas eram feitas no mesmo dia da coleta e de forma automatizada (determinador automático da bioquímica do sangue Technicon RA-XT e determinador automático de padrões sanguíneos Technicon H-1E, Bayer, New York, USA, respectivamente).

A análise estatística dos pesos foi expressa como média $\pm$ erro padrão da média (D.P.M.) e comparados pela análise de variância (ANOVA), utilizando-se o programa SigmaPlot de um computador IBM. As significâncias dos contrastes entre as médias foram estudadas pelo teste de Kruskal-Wallis e estabelecidos níveis de significância em $p < 0,05$ e $p < 0,01$. Os resultados dos parâmetros bioquímicos e hematológicos foram expressos como média $\pm$ desvio padrão da média (D.P.M.) e comparados através do intervalo de confiança (IC = D.P.M. x 1,96) obtido do grupo controle e foram considerados significativos os valores que ficaram fora deste intervalo.

3 - RESULTADOS:

O tratamento dos ratos com OEMv (55 e 110 mg/kg) e OP (40 e 80 mg/kg), durante 30 dias, por via oral, não afetou o comportamento dos animais, não houve mortes durante esse período e o aumento do peso dos animais foi progressivo em todos os grupos. O acompanhamento do peso corporal de todos os grupos encontram-se representados na tabela 1.

Os parâmetros hematológicos e a bioquímica do sangue, obtidos no início e no final do tratamento, estão apresentados nas tabelas 2 e 3, 4 e 5, respectivamente. Nenhuma alteração significativa foi observada nos parâmetros hematológicos dos grupos tratados. Com relação aos parâmetros bioquímicos houve diminuição da taxa de glicose, sendo que nos animais tratados com OEMv 55 e 110 mg/kg essa diminuição ficou dentro do intervalo de confiança, sendo significativa apenas no OP 40 e 80 mg/kg.

Tabela 1 - Peso corporal de ratos (machos e fêmeas) tratados por via oral com OEMv 55 e 110 mg/kg/dia e OP 40 e 80 mg/kg/dia, durante 30 dias.

Grupo (n)	Dias				
	0	7	14	21	28
Controle (10)	142,00 $\pm$ 1,68	15,90 $\pm$ 3,03	20,50 $\pm$ 4,08	31,90 $\pm$ 3,75	40,00 $\pm$ 5,61
OEMv 55 mg/kg (9)	142,44 $\pm$ 2,19	25,55 $\pm$ 5,97	37,44 $\pm$ 7,39	48,11 $\pm$ 7,60	52,88 $\pm$ 9,13
OEMv 110 mg/kg (9)	130,11 $\pm$ 3,21	23,33 $\pm$ 4,84	35,77 $\pm$ 6,19	48,44 $\pm$ 7,80	60,44 $\pm$ 9,00
OP 40 mg/kg (10)	126,50 $\pm$ 3,67	21,20 $\pm$ 2,88	29,40 $\pm$ 3,23	40,70 $\pm$ 4,65	52,30 $\pm$ 4,98
OP 80 mg/kg (8)	120,62 $\pm$ 4,33	16,62 $\pm$ 7,84	24,87 $\pm$ 8,95	42,37 $\pm$ 10,05	54,25 $\pm$ 11,02

Os valores acima (média $\pm$ E.P.M.), com exceção do dia 0 (zero), representam o ganho de peso dos ratos durante os dias de tratamento.

Tabela 2 - Parâmetros hematológicos de ratos Wistar tratados por via oral com OEMv 55 e 110 mg/kg/dia e OP 40 e 80 mg/kg/dia, durante 30 dias.

Parâmetro	Grupo			
	Controle inicial	Controle final	OEMv 55 mg/kg	OEMv 110 mg/kg
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	$6,93 \pm 0,68$ (5,59 — 7,67)	$7,62 \pm 0,61$	$7,46 \pm 0,51$	$7,37 \pm 0,48$
Hemoglobina (g/dl)	$13,59 \pm 1,10$ (11,43 — 15,76)	$14,45 \pm 0,89$	$14,50 \pm 0,78$	$14,70 \pm 0,38$
Hematócrito (%)	$44,47 \pm 2,55$ (39,47 — 49,47)	$42,28 \pm 3,11$	$47,71 \pm 2,76$	$46,91 \pm 2,80$
VCM (fl)	$63,87 \pm 1,72$ (60,49 — 67,23)	$63,45 \pm 2,35$	$64,21 \pm 6,72$	$63,61 \pm 1,06$
HCM (pg)	$19,48 \pm 0,66$ (18,18 — 20,77)	$19,01 \pm 0,93$	$19,43 \pm 0,51$	$19,97 \pm 1,29$
CHCM (g/dl)	$30,51 \pm 0,85$ (28,82 — 32,19)	$29,95 \pm 0,72$	$30,48 \pm 2,54$	$31,41 \pm 1,81$
Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$521,11 \pm 70,78$ (382,37 — 659,85)	$539,10 \pm 78,21$	$607,33 \pm 122,21$	$608,88 \pm 109,49$
Leucócitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$8,68 \pm 2,36$ (4,05 — 13,31)	$9,98 \pm 2,36$	$11,37 \pm 2,99$	$12,44 \pm 1,56$
Neutrófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,59 \pm 0,11$ (0,37 — 0,82)	$0,65 \pm 0,21$	$0,57 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,21$
Linfócito ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$7,25 \pm 1,83$ (3,65 — 10,84)	$8,06 \pm 2,10$	$9,07 \pm 2,48$	$10,30 \pm 1,27$
Monócito ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,68 \pm 0,23$ (0,22 — 1,15)	$0,84 \pm 0,53$	$0,98 \pm 0,41$	$0,98 \pm 0,33$
Eosinófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,042 \pm 0,016$ (0,011 — 0,074)	$0,045 \pm 0,024$	$0,057 \pm 0,031$	$0,053 \pm 0,037$
Basófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,046 \pm 0,014$ (0,018 — 0,074)	$0,048 \pm 0,029$	$0,044 \pm 0,024$	$0,057 \pm 0,016$

Os valores representam média $\pm$ D.P.M.. O intervalo de confiança calculado a partir do D.P.M. do controle $\times 1,96$ é dado em parênteses.

Tabela 3 - Parâmetros hematológicos de ratos Wistar tratados por via oral com OP 40 e 80 mg/kg/dia, durante 30 dias.

Parâmetro	Grupo			
	Controle inicial	Controle final	OP 40 mg/kg	OP 80mg/kg
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	$6,93 \pm 0,68$ (5,59 — 7,67)	$7,62 \pm 0,61$	$7,34 \pm 0,45$	$7,37 \pm 0,51$
Hemoglobina (g/dl)	$13,59 \pm 1,10$ (11,43 — 15,76)	$4,45 \pm 0,89$	$14,09 \pm 0,65$	$14,23 \pm 1,06$
Hematócrito (%)	$44,47 \pm 2,55$ (39,47 — 49,47)	$2,28 \pm 3,11$	$46,57 \pm 2,71$	$47,41 \pm 3,47$
VCM (fl)	$63,87 \pm 1,72$ (60,49 — 67,23)	$63,45 \pm 2,35$	$63,46 \pm 1,17$	$64,26 \pm 1,93$
HCM (pg)	$19,48 \pm 0,66$ (18,18 — 20,77)	$9,01 \pm 0,93$	$9,23 \pm 0,51$	$19,28 \pm 0,52$
CHCM (g/dl)	$30,51 \pm 0,85$ (28,82 — 32,19)	$9,95 \pm 0,72$	$30,29 \pm 0,59$	$30,03 \pm 0,81$
Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$521,11 \pm 70,78$ (382,37 — 659,85)	$539,10 \pm 78,21$	$586,00 \pm 72,35$	$569,87 \pm 103,06$
Leucócitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$8,68 \pm 2,36$ (4,05 — 13,31)	$9,98 \pm 2,36$	$11,07 \pm 2,26$	$11,92 \pm 1,60$
Neutrófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,59 \pm 0,11$ (0,37 — 0,82)	$0,65 \pm 0,21$	$0,80 \pm 0,28$	$0,64 \pm 0,10$
Linfócito ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$7,25 \pm 1,83$ (3,65 — 10,84)	$8,06 \pm 2,10$	$8,75 \pm 2,08$	$8,69 \pm 1,63$
Monócito ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,68 \pm 0,23$ (0,22 — 1,15)	$0,84 \pm 0,53$	$0,95 \pm 0,46$	$1,09 \pm 0,54$
Eosinófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,042 \pm 0,016$ (0,011 — 0,074)	$0,045 \pm 0,024$	$0,073 \pm 0,066$	$0,061 \pm 0,055$
Basófilo ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	$0,046 \pm 0,014$ (0,018 — 0,074)	$0,048 \pm 0,029$	$0,048 \pm 0,024$	$0,042 \pm 0,011$

Os valores representam média $\pm$ D.P.M.. O intervalo de confiança calculado a partir do D.P.M. do controle $\times 1,96$ é dado em parênteses.

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos de ratos Wistar (machos e fêmeas) tratados por via oral com OEMv 55 e 110 mg/kg/dia, durante 30 dias.

Parâmetros	Grupo			
	Controle inicial	Controle final	OEMv 55 mg/kg	OEMv 110mg/kg
Glicose (mg/dl)	95,75 ± 24,27 (48,17 — 143,33)	64,33 ± 21,44	55,77 ± 16,19	73,0 ± 14,54
Uréia (mg/dl)	68,68 ± 8,70 (51,62 — 85,74)	73,20 ± 22,14	60,44 ± 22,14	53,22 ± 7,49
Creatinina (mg/dl)	0,56 ± 0,17 (0,21 — 0,91)	0,71 ± 0,11	0,60 ± 0,15	0,65 ± 0,31
Fosfatase alcalina (U/l)	385,87 ± 118,20 (154,19 — 617,55)	324,30 ± 100,11	291,66 ± 100,14	347,22 ± 121,66
TGO (U/ml)	248,67 ± 59,29 (132,46 — 364,88)	301,10 ± 62,02	337,33 ± 52,37	305,66 ± 51,71
TGP (U/ml)	55,33 ± 9,23 (20,59 — 87,31)	78,90 ± 11,67	58,44 ± 10,89	67,11 ± 29,20
Colesterol (mg/dl)	57,84 ± 8,48 (41,21 — 74,48)	54,10 ± 12,96	61,22 ± 6,28	56,88 ± 7,52
Triglicerídeos (mg/dl)	47,62 ± 17,12 (14,05 — 80,62)	43,30 ± 14,23	65,88 ± 16,47	58,55 ± 14,37

Os valores representam média ± D.P.M. O intervalo de confiança calculado a partir do D.P.M. do controle x 1,96 é dado em parênteses.

Tabela 5 - Parâmetros bioquímicos de ratos Wistar (machos e fêmeas) tratados por via oral com OP 40 e 80 mg/kg/dia, durante 30 dias.

Parâmetros	Grupo			
	Controle inicial	Controle final	OP 40 mg/kg	OP 80mg/kg
Glicose (mg/dl)	95,75 ± 24,27 (48,17 — 143,33)	64,33 ± 21,44	46,60 ± 14,50*	42,12 ± 26,82*
Uréia (mg/dl)	68,68 ± 8,70 (51,62 — 85,74)	73,20 ± 22,14	62,40 ± 5,79	61,25 ± 19,47
Creatinina (mg/dl)	0,56 ± 0,17 (0,21 — 0,91)	0,71 ± 0,11	0,65 ± 0,07	0,77 ± 0,27
Fosfatase alcalina (U/l)	385,87 ± 118,20 (154,19 — 617,55)	324,30 ± 100,11	394,40 ± 169,37	436,87 ± 206,16
TGO (U/ml)	248,67 ± 59,29 (132,46 — 364,88)	301,10 ± 62,02	331,70 ± 53,20	358,62 ± 65,20
TGP (U/ml)	55,33 ± 9,23 (20,59 — 87,31)	78,90 ± 11,67	85,88 ± 13,73	86,50 ± 15,10
Colesterol (mg/dl)	57,84 ± 8,48 (41,21 — 74,48)	54,10 ± 12,96	56,40 ± 6,61	56,87 ± 10,14
Triglicerídeos (mg/dl)	47,62 ± 17,12 (14,05 — 80,62)	43,30 ± 14,23	56,00 ± 15,72	54,87 ± 11,28

Os valores representam média ± D.P.M. O intervalo de confiança calculado a partir do D.P.M. do controle x 1,96 é dado em parênteses.

* Significativamente diferente dos controles iniciais.

4 - DISCUSSÃO:

Os nossos estudos acerca da toxicidade sub-aguda em ratos utilizando a *Mentha x villosa* (55 e 110 mg/kg) e o seu principal constituinte (OP 40 e 80 mg/kg) mostraram uma baixa toxicidade. Entretanto, pudemos constatar uma diminuição dos níveis de glicose nos grupos tratados com OP 40 e 80 mg/kg.

O pâncreas além de suas funções digestivas, secreta dois importantes hormônios: a insulina e o glucagon. Estes hormônios exercem funções antagônicas na regulação do metabolismo da glicose. Enquanto o glucagon tem a sua secreção aumentada na vigência de uma diminuição da glicose sanguínea; a insulina tem por função diminuir os níveis de glicose sanguínea, através de seus efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos. Tais efeitos consistem de (1) taxa aumentada do metabolismo da glicose, (2) decréscimo na concentração de glicose sanguínea e (3) aumento das reservas de glicogênio dos tecidos. A insulina também potencializa os efeitos do hormônio do crescimento (GUYTON & HALL, 1996).

Desta forma é possível que o OP esteja agindo a nível do pâncreas, estimulando a secreção de insulina, uma vez que nos ratos machos observou-se um maior ganho de peso (dados não mostrados).

5 - CONCLUSÃO:

Os nossos resultados mostraram que o óleo essencial de *Mentha x villosa* e seu principal constituinte, o óxido de piperitenona, apresentam baixa toxicidade em ratos, o que vem a reforçar a pretensão de um possível uso desta planta como um fitoterápico.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALBUQUERQUE, A. A. C. **Efeitos farmacológicos do óleo essencial do *Croton zehntneri* pax et. Hoffm.** Fortaleza, 1982. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará.

ALBUQUERQUE, A. A. C., SORENSON, A. L., LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of essential oil of *Croton zehntneri* and of anethole and estragole on skeletal muscles. **J. Pharmacol.**, v.49, p.41-49, 1995.

ALMEIDA, R. N., HIRUMA, C. A., BARBOSA-FILHO, J. M. Analgesic effect of rotundifolone in rodents. **Fitoterapia**, v.67, n.4, p.334-338, 1996.

BALBACH, A. **A flora nacional na medicina doméstica.** 23. ed. São Paulo : A Edificação do Lar, [19--]. p.552.

BANERJEE, B. N., SOFIA, R. D., IVINS, N. J., LUDWING, B.J. Toxicological investigation of 2,3 - dihydro - 9H - isoxazolol [3,2 - b] quinazolin - 9 - one (w 2492). **Arzneimittelforschung**, v. 27, n.4, p.793-801, 1997.

BERG, M. E. v. d. **Plantas medicinais na amazônia. Contribuição ao seu conhecimento sistemático.** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Programa Trópico Úmido - MPEG. Belém : Gráfica Falangola, 1982. p.45-46.

BEZERRA, M. A. C. ***Alpinia speciosa* Schum: Estudo das frações fixas e do óleo essencial.** Fortaleza, 1994. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará.

BORBA, M. O. P., KOBAYASHI, S., ACA, E. B. MEDEIROS, F. P. Frações ativas de *Mentha crisper* sobre cultura de *Entamoeba histolytica* - cepa saw 1627 (parte II). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 12, 1992. Curitiba.

BUCKINGHAM, J. **Dictionary of natural products.** v.2. London, Chapman and Hall, [19--]. v.2, p.2169.

CRAVEIRO, A. A., FERNANDES, A. G., ANDRADE, C. H. S., MATOS, F. J. A., ALENCAR, J. W. Óleos essenciais de canelas silvestres regionais. **Cienc. Cult.**, v.29, supl., p.445, 1977.

CRAVEIRO, A. A., ALENCAR, J. W., MATOS, F. J. A., ANDRADE, C. H. S., MACHADO, M. I. L. Composição química de óleos essenciais de espécies nordestinas de Croton. **Cienc. Cult.**, v.30, supl., p.326-327, 1978.

CRAVEIRO, A. A., FERNANDES, A. G., ANDRADE, C. H. S., MATOS, F. J. A.,
ALENCAR, J. W., MACHADO, M. I. L. **Óleos essenciais de plantas do nordeste.**
Fortaleza : Edições UFC, 1981. p.9.

CRAVEIRO, A. A., ALENCAR, J. W., MATOS, F. J. A., MACHADO, M. I. L., MONTE, F.
J. Q. Novos óleos essenciais de Labiadas do Nordeste. In: REUNIÃO DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE QUÍMICA, 11, 1990. Caxambu.

FOGAÇA, R. T. H., CAVALCANTE, A. D. A., SERPA, A. K. L., SOUSA, P. J. C.,
COELHO-DE-SOUZA, A. N., LEAL-CARDOSO, J. H. The effects of essential oil of
Mentha x villosa on skeletal muscle of the toad. **Phytother. Res**, v.11, n.8. p.552-557, 1997.

GOTTLIEB, O. R., MORS, W. B. Fitoquímica Amazônica: uma apreciação em perspectiva.
Interferência, v.3, n.4, p.252-263, 1978.

GOTTLIEB, O. R., KOOKETSU, M., MAGALHÃES, M. T., MAIA, J. G. S., MENDES, P.
M. ROCHA, A. I., SILVA, M. L., WILBERG, V. C. Óleos essenciais da Amazônia VII.
Acta. Amaz., v.11, n.1, p.143-148, 1981.

GUENTHER, E., ALTHAUSEN, D. **The essential oils**, New York: Van Nostrand, 1949. v.2,
p.499.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 9.ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. cap.78, p.971-983.

HANASONO, G. K., GIBSON, W. R., OWEN, N. V., HOFFMAN, D. G., MORTON, D. M.
An evaluation of toxicity of cefaclor in laboratory animals. **Postgrad. med. J.**, v.55, supl. 4, p.17 - 21, 1979.

HIRUMA, C. A. **Estudo químico e farmacológico do óleo essencial de *Mentha x villosa* Hudson**. João Pessoa, 1993. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba.

ITOKAWA, H., WATANABLE, K., MIHASHI, S., IITAKA, Y. Isolation of agarofuran-type sesquiterpenes from *Alpinia japonica* (Thunb) Miq. **Chem. Pharm. Bull.**, v.28, n.2, p.681-682, 1980.

ITOKAWA, H., YOSHIMOTO, S., MORITA, H. Diterpenes from the rhizomes of *Alpinia formosa*. **Phytochemistry**, v.27, n.2, p.435-438, 1988.

JACOBS, M. B. Root beer flavor components. **Amer. Perf. Essent. Oil. Rev.**, v.51, p.55-57, 1948.

LAINETTI, R., BRITO, N. R. S. **A saúde pelas plantas e ervas do mundo inteiro**. Rio de Janeiro : Tecnoprint, 1980. p.17.

- LAVABRE, M. **Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais**. 2.ed. Rio de Janeiro : Record, 1993. p.15-17, 27.
- LAWRENCE, B. M. Chemical components of Labiatae oils and their exploitation. In: HARLEY, R. M., REYNOLDS, T. **Advances in Labiate Sciences**. Royal Botanic Gardens, Kew, 399-436, 1992.
- LEE, C. C., KINTER, L. D., HEIFER, M. H. Subacute toxicity of primaquine in dogs, monkeys and rats. **Bull. World. Health Org.**, v.59, n.3, p.439-448, 1991.
- LE MOAN, G. Les aromatisants; problemes toxicologiques posés par leur emploi. **Aliment. Vie.**, v.61, p.121-160, 1973.
- LIMA, C. A. H., ALMEIDA, R. N., BARBOSA-FILHO, J. M., THOMAS, G. Efeitos farmacológicos do óleo essencial de *Mentha x villosa* Hudson sobre o sistema nervoso central. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 9, 1994, Caxambu.
- MAGALHÃES, P. J. C. **Ações do óleo essencial do marmeleiro sabiá (*Croton nepetaefolius*) na musculatura intestinal de cobaio**. Fortaleza, 1997. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas**. Fortaleza : Edições UFC, 1991.

_____. **Farmácias vivas**. 2.ed. Fortaleza : Edições UFC, 1994.

MATOS, F. J. A., FERNANDES, A. **Relatórios de excursões do programa estudo químico de óleos essenciais de plantas nativas e cultivadas no nordeste**. Convênio BNB - CNPq - UFC. Mimeografados, 1975 - 1978.

MATOS, J. M. D., MATOS, M. E. O. **Farmacognosia - Curso teórico-prático**. Fortaleza : Edições UFC, 1989.

MELO, A. M., PINHO, S., SANTANA, C. F., SANTOS, E. R., SOUZA, I. A. Primeiras observações sobre o uso da *Mentha crisper* em tricomoniase uro-genital. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 12, 1992, Curitiba.

MENDONÇA, V. L. M. **Estudo farmacológico e toxicológico de *Alpinia speciosa* Shum.** Fortaleza, 1989. 152 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará. 152p.

MENDONÇA, V. L. M., OLIVEIRA, C. L. A., CRAVEIRO, A. A., RAO, V. S., FONTELES, M. C. Pharmacological and toxicological evaluation of *Alpinia speciosa*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.86, supl.II, p.93-97,1991.

SANTANA, C. F., ALMEIDA, E. R., DOS SANTOS, R., SOUZA, I. A. Actions of *Mentha crispata* hydroethanolic extract in patients bearing intestinal protozoan. **Fitoterapia**, v.63, p.409-410, 1992.

SATO, S. O. Uso de plantas nativas de cerrados da região de Baurú, na medicina popular - o pequi (*Carioca brasiliensis* Camb.) **Salvsvita**, v.6, n.1, p.32-40, 1987.

SOUSA, P.J.C., MAGALHÃES, P. J. C., LIMA, C. C., OLIVEIRA, V.S., LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of piperitenone oxide on the intestinal smooth muscle of the guinea pig. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.30, p.787-791, 1997.

SOUSA, P.J.C., LEAL-CARDOSO, J.H. Effects of *Mentha x villosa* on the intestinal smooth muscle of the guinea pig. In: CONGRESSO MUNDIAL DE PLANTAS AROMÁTICAS E MEDICINAIS PARA O BEM ESTAR DA HUMANIDADE, 2, 1997. Mendoza, Argentina.