



## AVALIAÇÃO CLÍNICA TOXICOLÓGICA PRELIMINAR DO VITICROMIN<sup>®</sup> EM PACIENTES COM VITILIGO

*Preliminary clinical toxicological approach of Viticromin<sup>®</sup> in vitiligo's patient*

Anatel R. Leão<sup>1</sup>; Luiz C. da Cunha<sup>2\*</sup>; Leila M. L. Parente<sup>3</sup>; Lia C. M. Castro<sup>4</sup>; Aiçar Chaul<sup>4</sup>; Helena E. Carvalho<sup>5</sup>; Vânia B. Rodrigues<sup>6</sup>; Marciley A. Bastos<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica Coordenadora de Pesquisa Clínica do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

<sup>2</sup> Prof. Adj. Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás e coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas (NEPET-UFG)

<sup>3</sup> Acadêmica do Programa de Doutorado em Veterinária da Universidade Federal de Goiás

<sup>4</sup> Professores do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

<sup>5</sup> Farmacêutica Responsável Técnica do Auad Química Ltda

<sup>6</sup> Bolsista de Apoio Técnico (CNPq) do Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas (NEPET)

\*Autor para correspondência: e-mail: lccunha@farmacia.ufg.br

Recebido em 22/06/2005 - aceito em 04/07/2005

**RESUMO:** O *Brosimum gaudichaudii* Trécul (*Moraceae*) é uma planta muito comum no Cerrado brasileiro, conhecida por "mamacadela", "mamica de cadela", e "algodão" e popularmente empregada no tratamento de combate do vitiligo. Nesta planta encontram-se as furanocumarinas, principalmente psoraleno e bergapteno, que possuem a capacidade fotossensibilizante, sendo responsáveis pelo efeito da repigmentação. O *Brosimum gaudichaudii* é o principal componente ativo do medicamento comercializado com o nome Viticromin<sup>®</sup>, elaborado a partir da porção inferior do caule e das raízes. Seu mecanismo de ação ainda não está esclarecido. O fato de um produto ter origem natural não significa que esteja livre de toxicidade. Considerando a baixa toxicidade do extrato de raiz de *Brosimum gaudichaudii* nos estudos toxicológicos pré-clínicos, foi realizado o estudo em pacientes portadores de vitiligo para verificação toxicológica. Os resultados não apresentaram alterações significativas entre os grupos no período em que receberam o tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Brosimum gaudichaudii*, mamacadela, toxicidade.

**ABSTRACT:** The *Brosimum gaudichaudii* Trécul (*Moraceae*) is a very common herb in Brazilian vegetation called "Cerrado". This plant is used in the ethnopharmacology for the treatment of the vitiligo. In this plant are founded the furanocoumarins, mainly psoralen and bergapten which have a photosensitivity property responsible for the dermal repigmentation effect. The *Brosimum gaudichaudii* is a main active component of a medicine called as Viticromin<sup>®</sup>, which is made from the inferior part of the stem and the roots of the plant. Considering the low toxicity of the *Brosimum gaudichaudii*'s roots extract in the pre-clinical toxicological studies, in this study we investigated some parameters of the clinical toxicology of the Viticromin<sup>®</sup> in vitiligo's patients on therapy with this drug. The results showed that this drug produced no significant alteration on the aspects investigated in patients under the drug regimen studied.

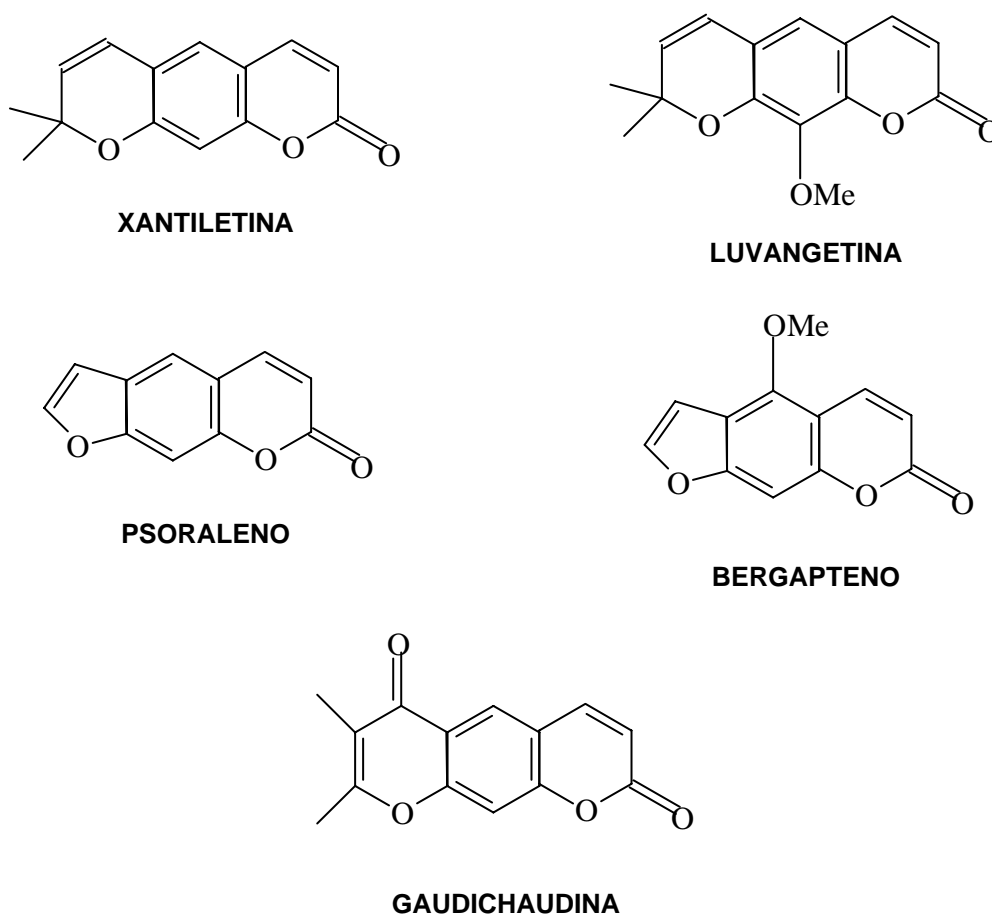
**KEYWORDS:** *Brosimum gaudichaudii*, mamacadela, toxicity.

### INTRODUÇÃO

O *Brosimum gaudichaudii* Trécul é uma planta da família *Moraceae*, freqüente nos cerrados dos Estados de Goiás, São Paulo e Mato Grosso, conhecida popularmente por “mamica de cadela”, “mamacadela” e “algodão”, que são empregadas na medicina popular no combate ao vitiligo. Seus frutos, amarelo-alaranjados, são mastigados como se fosse goma de mascar devido ao látex que contém e devido ao seu sabor, enquanto que o pó obtido por raspagem das raízes é utilizado como aromatizante (Hoehne, 1946). As cascas da raiz desta *Moraceae* são usadas na medicina popular na forma de chá para o tratamento do vitiligo (Vilegas & Pozetti, 1993). Na Figura 1 apresentam-se fotos das folhas, frutos e raízes.

O perfil químico de *B. gaudichaudii* indica que a composição química dos extratos metanólicos das diferentes partes do vegetal apresentam diferenças, de forma que a parte da planta que contém as maiores concentrações das cumarinas, nome dado aos princípios ativos que conferem atividade fotosensibilizante, é o córtex das raízes (Lourenço, 2001).

Fitoquimicamente isolaram-se desta planta algumas substâncias, derivados furocumarínicos, principal tipo de cumarina (Figura-2), todos possuindo capacidade fotossensibilizante (Pozzetti, 1969; Anderson, 1980; Vieira, 1997), e que já encontram congêneres sintéticos no mercado farmacêutico na formulação de medicamentos magistrais para tratamento do vitiligo e outras doenças despigmentantes da pele.



**Figura 1** - Perfil fitoquímico das raízes do *Brosimum gaudichaudii* Trécul

As furanocumarinas são utilizadas desde épocas remotas para o tratamento de doenças da pele, tais como psoríase, hanseníase, vitiligo, leucodermia, micoses, dermatite e eczemas (Diawara & Trumble, 1997).

O medicamento estudado no presente trabalho é utilizado no tratamento do vitiligo, que é uma anomalia pigmentar adquirida da pele, mucosas e olhos com alterações nos melanócitos, freqüentemente desfigurante, caracterizada por máculas brancas despigmentadas, circundadas por pele

normal ou halo hiperpigmentado (Sittart *et al.*, 1997). Trata-se de uma dermatose cuja natureza ainda não se conhece com precisão, sendo várias as hipóteses etiológicas sujeitas a controvérsias ou carentes de uma documentação definitiva (Cucé *et al.*, 1990).

Várias teorias têm sido propostas para explicar ou definir a etiologia do vitiligo. O fator genético presente é autossômico, dominante ou recessivo e multifatorial, ou seja, com provável participação de vários genes. Aproximadamente 20% dos pacientes com vitiligo têm pelo menos um parente de primeiro grau com a doença (Steiner, 2004).

Os melanócitos estão presentes na camada basal, são células que tem natureza dendrítica e numerosos prolongamentos, possuem em seu citoplasma organelas especializadas, denominadas melanossomas, em que ocorre a síntese e deposição da melanina através do armazenamento de tirosinase sintetizada pelos ribossomas e transferida através do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana. Nos melanossomas ocorrem os fenômenos bioquímicos que originam a melanina, sendo o elemento inicial desse processo biossintético a tirosina que sofre atuação química das tirosinas que, oxida a tirosina em dopa e esta em dopaquinona que surge os dopacromos e, finalmente, o composto tirosina-melanina que, combinando com proteínas, origina as melanoproteínas que, por polimerização, constituem a melanina. Além dos melanócitos, existem outras células dendríticas na epiderme como as células de Langerhans, que tem sido investigada em alterações patológicas como o vitiligo (Sampaio *et al.*, 1989; Sampaio *et al.*, 2001).

Os melanócitos são células derivadas da mesma linhagem embriológica que o sistema nervoso, ou seja, da crista neural. Assim como na hipótese neural, pode-se pensar que qualquer processo que destrua os melanócitos da pele pode também afetar outras células relacionadas no sistema nervoso central (Steiner, 2004). Fatores neuroquímicos, como a acetilcolina, inibem a melanogênese e têm efeito tóxico sobre os melanócitos (Azulay, 1999).

A hipótese auto-imune é a que reúne numerosos e mais consistentes argumentos a seu favor. A associação de vitiligo com outras doenças auto-imunes (distúrbios de tireóide, diabetes, doenças de Addison, alopecia areata, etc.), têm sido encontrados em frequência bem maior que em indivíduos normais (anticorpos organo-específicos para tireóide, supra-renal e outros órgãos). A hipótese da autodestruição dos melanócitos ocasionada por uma falha nos mecanismos que removem ou neutralizam substâncias tóxicas precursoras da melanina (quinonas e fenóis) resultaria na destruição dos melanócitos ou inibição de sua função melanogênica (Cucé, 1990).

Outros componentes podem desencadear o vitiligo, como os produtos químicos industriais; tióis, componentes fenólicos, catecol e derivados. Assim como, no caso de estresse emocional desencadeia as lesões, o que frequentemente é um fator agravante, sendo que a dermatose acaba por si mesma determinando um complexo emocional maior devido ao aspecto desfigurante da doença e as conseqüentes implicações sociais (Sittart *et al.*, 1997).

No vitiligo verifica-se, fundamentalmente, ausência de melanócitos e de melanina na epiderme. A microscopia eletrônica mostra eventual substituição desses melanócitos por células de langerhans, podendo encontrar-se também, em áreas próximas às lesões, ceratinócitos vacuolizados ou com outras alterações (Cucé *et al.*, 1990). Porém, estudos em diferentes estágios de repigmentação confirmaram a existência de uma reserva de melanócitos nos folículos pilosos (Cui *et al.*, 1991).

Inicialmente, as lesões são hipocrômicas; em algumas lesões recentes, pode ocorrer uma borda discretamente eritematosa, em seguida se instala a mancha acrômica com borda, em geral hiperacrômica. O crescimento da mancha é centrífugo, como se houvesse uma fuga do pigmento para a periferia. Há localizações preferenciais; face, punhos, dorso dos dígitos, genitália, dobras naturais da pele e eminências ósseas (cotovelos, maléolos). Os cabelos podem ser atingidos focalmente. Mais de 50% dos casos apresentam lesões destrutivas dos melanócitos da retina; pode ocorrer coriorretinite com perturbação da visão. O fenômeno de Koebner pode ocorrer que é o aparecimento de lesão em área de traumatismo prévio (Azulay *et al.*, 1999).

Não existe nenhum tratamento completamente eficaz para o vitiligo. Entanto várias opções de tratamento têm sido tentadas, sendo que a principal linha de tratamento para o vitiligo consiste em estimular a produção de pigmento nas áreas de pele lesadas. O uso de corticóide sistêmico está fundamentado na possibilidade da atividade da doença estar associada a auto-imunidade contra melanócitos. Os antioxidantes são usados no vitiligo com base na teoria de que a formação de radicais livres poderia estar relacionada à despigmentação cutânea, seu uso tópico tem por objetivo reduzir o eritema da radiação ultravioleta e para combater os efeitos deletérios dos raios ultravioletas na imunidade cutânea (Steiner, 2004).

Foi El-Mofty quem lançou, em 1947, o tratamento do vitiligo pelo emprego de substância fotossensibilizante obtida do *Ammi majus* Linn, a qual continha amido-8-isoamilinsoraleno e

bergapteno como princípios ativos. Pela sensibilização da pele seguida de exposição aos raios solares era provocada a repigmentação (Azambuja, 1981).

Os psoralenos por via sistêmica combinados com exposição à luz solar ou radiação ultravioleta parecem ser o mais eficiente tratamento do vitiligo (Cucé, 1990).

Derivados psoralênicos são encontrados na medicação Viticromin®, que é elaborado a partir de cascas da porção inferior do caule e das raízes de mamacadela (*B. gaudichaudii*), que são colhidas, dessecadas, descascadas, trituradas e preparadas em formas farmacêuticas para uso interno (comprimidos) e externo (pomada e loção).

O Viticromin® é recomendado para ser empregado na dose de 2 a 4 comprimidos por dia pelo menos 6 meses a 1 ano com exposição gradativa à luz solar (5 – 60 minutos). Após algumas semanas de administração oral e exposição ao sol matutino, inicia-se o tratamento tópico com solução hidroalcoólica ou creme e exposição ao sol vespertino. Deve-se evitar exposições inadvertidas ao sol, sob risco de queimaduras (Sampaio *et. al.*, 1989; Azambuja, 1981).

Este trabalho realizou a avaliação de um grupo de pacientes que foi selecionado para receber tratamento com Viticromin® e observados por período adequado de tempo para avaliação preliminar de possíveis reações adversas ou de toxicidade ao medicamento supracitado, através de avaliação clínica e laboratorial.



Figura 2-. Fotos de folhas, frutos e raízes de *Brosimum gaudichaudii* Trécul. (mamacadela).

## METODOLOGIA

O protocolo clínico abaixo descrito foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (COEP – UFG) e aprovado em 29 de setembro de 2003, em obediência às Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (Brasil, 1996 (B) e Brasil, 1997). A partir deste momento iniciaram-se os estudos que originaram uma dissertação de mestrado e este artigo.

### População do Estudo

Os 8 (oito) pacientes portadores de vitiligo, de ambos os sexos, com idade compreendida entre 18 e 50 anos. Todos os pacientes selecionados foram informados detalhadamente sobre o estudo, por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido). Assim que os pacientes leram, entenderam, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar do estudo. Foram excluídos todos os pacientes fumantes, que fizessem uso crônico de álcool, dependentes químicos, bem como aqueles portadores de doença hepática, renal e patologias que necessitam de medicação de uso crônico, como fármacos imunossupressores.

## Droga

O Viticromin® (AUAD Química Ltda), na forma de comprimidos preparados a partir da matéria-prima vegetal (casca de raiz e porção inferior do caule), possuem 80% (p/p) de pó de raiz de *Brosimum gaudichaudii* (400 mg em 500 mg de excipiente), foi gentilmente cedido pelo fabricante e os pacientes envolvidos no projeto tiveram custeado o tratamento medicamentoso neste período de 6 meses. A cada retorno mensal os pacientes recebiam outro frasco contendo comprimidos suficientes para 1 mês de tratamento.

## Avaliações da toxicidade clínica preliminar do Viticromin® em pacientes com vitiligo

A avaliação preliminar de toxicidade clínica foi baseada em textos regulatórios (Brasil, 1976; Brasil, 1977; Brasil, 1994; Brasil, 1996 (A); Brasil, 1997; Brasil 1998; Brasil. 2000) e guias internacionais (OECD e Manual de Boas Práticas Clínicas, OMS).

O grupo de pacientes (n=8) foi submetido ao exame físico que incluíram dados antropométricos (altura (cm), peso (kg)) e físicos (pressão arterial sistólica/diastólica (mmHg), pulso (bat/min) e temperatura axilar (°C)). Foi realizada a avaliação clínica de forma geral sobre todos os sistemas orgânicos, notadamente a pele (especialmente descrevendo a posição, o formato, a cor e a percentagem do corpo tomado pelas discromias do vitiligo, além de medidas de tamanho das manchas), sendo as informações obtidas anotadas em uma planilha aplicada no início e após 6 meses de tratamento. Ainda foram feitos eletrocardiograma (ECG – 12 derivações) e eletroencefalograma (EEG) no pré-tratamento e no final do período de 6 meses, período no qual os pacientes foram tratados com Viticromin® na posologia de 2 comprimidos por dia, tomados no período matutino.

Adicionalmente, houve determinações de parâmetros laboratoriais bioquímicos (no pré-tratamento e após 6 meses): proteínas totais, bilirrubina, glicose, L-alanina-aminotransferase (ALT), L-aspartato-aminotransferase (AST), creatinina, potássio. A hematologia realizada por contagem automatizada (hemácias, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem total de plaquetas, concentração de hemoglobina, hematócrito).

## Análise Estatística

Os resultados foram expressos como médias  $\pm$  erro padrão das médias e submetidos à análise de variância (ANOVA) através do software GRAPHED. O teste “t” de Student permitiu comparar as médias dos parâmetros pré-tratamento e pós-tratamento com o medicamento. Foram considerados significativos valores de  $P < 0,05$  (Crespo, 2001).

## RESULTADOS

Na Tabela 1 apresentam-se os resultados obtidos da avaliação antropométrica e da avaliação física, no período de pré-tratamento e ao final do período de 6 meses (Inicial e Final).

**Tabela 1-** Avaliação antropométrica e física, iniciais e finais, dos pacientes incluídos no estudo de toxicologia clínica do Viticromin®. (n=8).

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Altura (cm)	Pressão Arterial: sist/diast (mmHg)		Pulso (bat./min)		Peso (kg)		Temperatura (axilar °C)	
				Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
RDPS	M	29	163	110/80	110/68	62	56	64,00	66	36,00	35.5
LAA	F	39	166	130/85	140/80	65	60	64.8	66	36,00	36,00
MVS	M	20	177	120/82	120/80	60	58	83.6	90	35.8	36,00

EJA	M	38	173	120/80	122/76	64	58	65.1	67.5	36,00	35.7
SECL	F	44	163	140/80	140/80	60	62	70,00	71	36,00	36,00
ACS	F	25	166	110/68	110/62	58	58	66,30	63	36,00	36,00
PFFQ	F	27	155	130/85	130/80	62	58	67,80	63	35,80	36,00
PAS	M	22	165	130/80	120/70	65	62	58,00	61	36,00	36,00

Já na Tabela 2, apresentam-se os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos na fase de pré-tratamento (inicial), com o intuito de estabelecer valores de referência individualizados para posterior comparação com os dados da Tabela 3, obtidos após tratamento de 6 meses com o Viticromin®.

**Tabela 2** – Exames laboratoriais pré-tratamento (com seus respectivos valores de referência) para os pacientes incluídos no estudo de avaliação toxicologia clínica do Viticromin® (n =8).

Paciente/Exames	RDPS	MVS	LAA	EJA	SECL	ACS	PFFQ	PAS	Valores de Referência
Bilirrubina Total (mg/dl)	1.0	0.6	1.0	0.4	0.7	0.5	0.7	0.4	Até 1.2 mg/dl
Bilirrubina Direta (mg/dl)	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	Até 0.4mg/dl
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	0.8	0.4	0.6	0.2	0.5	0.3	0.5	0.2	
Glicose (mg/dl)	88	76	79	99	98	87	80	81	Até 100
Gama-glutaril-transferase	32	28	26	25	22	37	23	28	3 a 46 U/l
Potássio (mEq/l)	3.9	4.0	4.2	4.6	4.6	3.8	3.7	4.1	3.8 a 5.6mEq/l
TGO (u/l)	67	50	13	22	21	25	20	28	3 a 46 U/l
TGP (u/l)	38	84	10	12	16	17	21	10	3 a 50 U/l
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	6.15	5.03	4.65	5.09	4.36	4.97	5.16	5.8	4.0 a 5.5
Hemoglobina (g/dl)	16.1	14.6	14.7	15.5	12.0	13.2	14.3	15.1	12 a 16
Hematócrito (%)	49.5	44.2	42.6	46	36.2	43	43	46.9	37 a 47
Segmentados (%)	66	20	59	50	3717	68	79	68	50 a 60
Eosinófilos (%)	1	3	4	1	0	3	0	1	1 a 4
Basófilos (%)	1	2	1	2	59	2	0	0	0 a 1
Linfócitos (%)	25	57	33	41	1357	22	15	27	20 a 33
Monócitos (%)	7	18	3	6	649	5	6	4	2 a 8
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	214	214	225	188	266	261	265	291	150 a 400
Creatinina (mg/dl)	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	0.4 a 1.5mg/dl
Proteínas Totais (g/dl)	6.4	6.5	6.8	7.5	7.7	6.7	6.6	7.1	6.0 a 8.5

**Tabela 3** – Exames laboratoriais finais (com seus respectivos valores de referência) para os pacientes incluídos no estudo de toxicologia clínica do Viticromin®. (n =8).

Paciente/Exames	RDPS	MVS	LAA	EJA	SECL	ACS	PFFQ	PAS	Valores de Referência
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.75	0.45	0.60	0.76	0.65	0.69	0.92	1.10	Até 1.2 mg/dl
Bilirrubina Direta (mg/dl)	0.25	0.14	0.16	0.20	0.18	0.22	0.26	.030	Até 0.4mg/dl
Bilirrubina Indireta (mg/dl)	50	0.31	0.44	0.56	0.47	0.47	0.66	0.80	
Glicose (mg/dl)	ND	77	86	Nd	95	ND	84	89	Até 100
Gama – G. T.	28	25	24	25	19	40	11	27	3 a 46 U/l
Potássio (mEq/l)	ND	3.8	3.8	3.9	4.0	3.9	ND	3.8	3.8 a 5.6mEq/l
TGO (u/l)	61	22	16	28	21	32	44	32	3 a 46 U/l

TGP (u/l)	81	26	14	31	19	25	38	34	3 a 50 U/l
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	6.28	4.49	4.42	5.08	4.48	4.68	4.70	5.5	4.0 a 5.5
Hemoglobina (g/dl)	15.5	14.6	14.0	15.5	12.0	13.2	13.8	15.3	12 a 16
Hematócrito (%)	52.3	43.4	41.4	46.5	36.5	40	42.0	44	37 a 47
Segmentados (%)	33	64	56	63	64	72	33	69	50 a 60
Eosinófilos (%)	4	1	6	3	4	4	5	1	1 a 4
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 a 1
Linfócitos (%)	58	31	35	30	29	21	56	27	20 a 33
Monócitos (%)	0	4	3	4	3	3	6	3	2 a 8
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	175	225	200	154	261	179	210	257	150 a 400
Creatinina (mg/dl)	1.2	0.9	0.9	0.9	0.8	0.7	0.9	0.8	0.4 a 1.5mg/dl
Proteínas Totais (g/dl)	6.2	6.6	6.6	7.9	7.2	6.2	6.3	7.4	6.0 a 8.5

## DISCUSSÃO

O estudo foi realizado conforme metodologia descrita, apoiados na segurança do uso popular e nos estudos da fase pré-clínica estabelecendo dose letal mediana (camundongos e ratos), além de estudos de toxicidade sub-aguda em ratos, incluindo avaliação hematológica, bioquímica e urinalise, além do histopatológico e de parâmetros comportamentais, para diferentes níveis de dose de extrato de *Brosimum gaudichaudii* (Amorim, 2003).

Dentre os parâmetros bioquímicos utilizados, as provas de função hepática desempenham importante interesse, pois as cumarinas são extensamente biotransformados pelo fígado. As bilirrubinas são resultantes do catabolismo da hemoglobina, após a destruição normal ou patológica das hemácias. As transaminases (ALT e AST) são amplamente distribuídas nos tecidos, sendo que em processos de dermatomiosites o AST, encontra-se aumentado em menor grau o ALT. O  $\gamma$ -GT encontra-se aumentado em lesões inflamatórias e tóxicas, sendo um bom marcador laboratorial utilizado, pois ocorre o aumento em 90% dos casos de doença hepática. Os psoralenos são hepatotóxicos quando administrados em dose maciça, tendo casos isolados de deterioração hepática reportados (McEvoy *et al.*, 1987).

Em consequência das alterações hepáticas que podem provocar o aumento de proteínas totais, porém quando não estiver associado a outros sintomas clínicos são considerados inespecíficos. Não houve alterações significativas para os parâmetros supracitados.

Pelo fato das cumarinas serem altamente eliminadas pela urina (cerca de 90%), torna a creatinina um importante sinalizador clínico, já que a queda da filtração glomerular com conseqüente elevação da taxa de creatinina plasmática implica na perda da função renal (Berne *et al.*, 2000). A toxicidade de coumarinas em homens parecer ser diferente (menos intensa) daquela observada em mulheres (Anderson *et al.*, 1980).

Os demais parâmetros bioquímicos como glicose e potássio não tiveram alterações significativas.

O hemograma é um importante aliado dos estudos de toxicidade, pois o sistema hematopoiético é extremamente sensível a atividades de agentes tóxicos, principalmente aqueles com potencial mutagênico ou citotóxico, resultando em alterações qualitativas ou quantitativas (e.g.: leucopenia, leucocitose), transitórias ou permanentes e que podem limitar a utilização de fármacos e medicamentos. Alterações hematológicas podem refletir, também, na atividade imunológica (e.g. linfopenia) (Oliveira Lima, 2001). No presente estudo, não houve nenhuma alteração significativa nos parâmetros hematológicos estudados.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste pequeno número de casos estudados (8 pacientes) e em apenas uma dose diária de Viticromin® (800mg/24h/6 meses, v.o.), em adultos, não sugeriram sinais de toxicidade pela metodologia empregada, visto que os pacientes tiveram boa tolerância à droga. Devido ao pequeno número de pacientes, e à baixa dose utilizada (a mínima recomendada, podendo ser estendida até 6 comprimidos por dia), estudos complementares mais amplos são recomendados e estão sendo providenciados para melhor caracterização tanto da segurança (toxicidade) quanto da eficácia do medicamento em consideração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIN, M. E.P. – Estudo da Toxicidade Aguda e Subaguda de *Brosimum gaudichaudii* Trécul (mamacadela) em rato (*Rattus norvegicus*) p.o. Dissertação de Mestrado Defendida e Aprovada em 10/outubro/2003. Programa de Mestrado em Biologia – UFG. Orientador: Luiz Carlos da Cunha.
- ANDERSON, T. F. & VOORHEES, J. J. Psoralen Photochemotherapy of Cutaneous Disorders, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 20, p. 235-257, 1980.
- AZAMBUJA, R. Brasília Médica (Brasília – DF), v. 18, n. 3 e 4, 1981.
- AZULAY, R. D., AZULAY, D. R. Dermatologia. Editora Guanabara Koogan 2ªEd. Revisada e Atualizada, p. 55-57, 1999.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. Fisiologia. Editora Guanabara 3ª Ed. p.253, 2000
- BRASIL. Decreto 79.094, de 05/01/1977, DOU 07/01/1977. Regulamenta a Lei 6.360 de 23 de setembro 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros.
- BRASIL. Lei 6.360, de 23/06/1976, DOU 24/09/1976 – Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam pacientes os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, 23 de setembro 1976, Presidência da República.
- BRASIL. Portaria nº 116, de 8 de agosto de 1996 (A), DOU 12/08/96 – Dispõe sobre normas para estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.
- BRASIL. Portaria nº 123, de 19 de outubro de 1994 – Norma técnica para registro de Fitoterápicos. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.
- BRASIL. Portaria nº 911, de 12 de novembro de 1998 – Dispõe sobre documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de pesquisa clínica. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.
- BRASIL. RESOLUÇÃO Nº 196/1996 (B) – Dispõe sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde.
- BRASIL. RESOLUÇÃO Nº 251, de 07.08.1997 – Dispõe sobre a pesquisa de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos
- BRASIL. Resolução-RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000 – Dispõe sobre o registro de Fitoterápicos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.
- CRESPO, Antônio Arnot. Estatística Fácil. 17ª ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2001, 150p.
- CUCÉ, L. C.; NETO, C. F., Manual de Dermatologia. Livraria Atheneu Editora. Rio de Janeiro, São Paulo, p. 369-372, 1990.
- CUI J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J invest Dermatol* 1991, 97;410-416.
- DIAWARA, M.M.; TRUMBLE, J. T. Linear Furanocoumarins. In: D’MELLO, J. P. (Ed). Handbook of Plant Fungal Toxicants. New York; CRC Press, 1997. cap.12, p.175-189
- HOEHNE, F.C.; “Frutos Indígenas do Brasil”, São Paulo, Instituto de Botânica de São Paulo, 1946, p. 52.
- LOURENÇO, M. V.; Estudo comparativo dos constituintes químicos de *Brosimum gaudichaudii* Trécul e do medicamento “V”. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Instituto de Química de Araraquara – São Paulo, 2001.
- McEVOY, Marian T., STERN, Robert S. Psoralens and Related Compounds in The Treatment of Psoriais, *Pharm.Ther.*, v.34, p.75-97, 1987.
- OLIVEIRA LIMA et al, Métodos de Laboratório Aplicados a Clínica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 126 – 129, 1985.
- POZETTI, G. L.; BERNARDI, A. B.; Contribuição ao Estudo Químico do *Brosimum gaudichaudii* Trécul, *Rev. Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araraquara*, v. 3, n. 2, p. 215-223, 1969.
- SAMPAIO, S. A. P., RIVITTI, E. A. Dermatologia 2ªed. São Paulo, Editora Artes Médicas, p.11-13, 2001.



SAMPAIO, S. A. P.; CASTRO, R. M.; RIVITTI, E. A. Dermatologia Básica. Editora Artes Médicas 3º Ed., p. 214-216, 1989.

SITTART, J. A.; PIRES, M. C. Dermatologia para o Clínico. Editores.-São Paulo: Lemos-Editorial, p.246-250, 1997.

STEINER, D.; BEDIN, V.; MORAES, M. B.; VILLAS, R., STEINER, T.. Vitiligo. Anais Brasileiros de Dermatologia v.79 n° 3 Rio de Janeiro Maio/Junho, 2004

VIEIRA, I.J.C.; MATIAS, L; BRAZ-FILHO, R & RODRIGUES, E. Um novo fotossensibilizante de *Brosimum gaudichaudii*, 20a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Livro de Resumos, PN-064 Poços de Caldas-MG, 24 a 27 de maio 1997.

VILEGAS, W.; POZETTI, G. L.. Coumarins from *Brosimum Gaudichaudii*. Journal of Natural Products, v.56, n. 3, p.416-417, 1993.