

DOI: <https://doi.org/10.48195/sepe2025.29541>

EFEITO TERATOGENICO E EMBRIOTÓXICO DO EXTRATO DE FOLHAS DE *Olea europaea* L. EM RATAS WISTAR

**Carolina Rapachi Fortes^{1*}, Fernanda Krapf Saccol, Aline Rossato, Larissa da Silva
Silveira, Matheus Dellaméa Baldissera, Luiz Fernando Rodrigues, Michele Rorato
Sagrillo, Liana da Silva Fernandes**

RESUMO

O presente estudo avaliou os possíveis efeitos teratogênicos e embriotóxicos do extrato hidroalcoólico de folhas de um *blend* de cultivares de *Olea europaea* L. em ratas Wistar prenhas. Foram utilizadas 11 fêmeas, distribuídas em dois grupos: controle (água destilada) e tratado (15 mg/kg/dia de extrato, administrado por gavagem oral durante todo o período gestacional de 21 dias). Durante o experimento, foram monitorados o consumo de ração e água, o ganho de peso materno, além de parâmetros reprodutivos e do desenvolvimento fetal. Os resultados demonstraram que as ratas tratadas apresentaram redução significativa no consumo de água e menor ganho de peso corporal quando comparadas ao grupo controle. De forma semelhante, os filhotes do grupo tratado também exibiram menor ganho ponderal. Observou-se ainda aumento da mortalidade fetal, refletido em uma redução da taxa de natalidade para 60,37% no grupo tratado, em contraste com 93,54% no controle. Apesar dessas alterações, não foram verificadas malformações externas nos neonatos de ambos os grupos. Dessa forma, os achados sugerem que o extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L. pode exercer efeitos adversos sobre a reprodução e o desenvolvimento fetal em ratas, principalmente ao comprometer a ingestão de água, o ganho de peso materno e a viabilidade dos fetos. Esses resultados apontam para a necessidade de cautela quanto ao uso de preparações à base de *Olea europaea* L. durante a gestação, bem como para a importância da realização de estudos adicionais que esclareçam os mecanismos envolvidos e avaliem a segurança do consumo em diferentes contextos biológicos.

Palavras-chave: gestação, oliveiras, *in vivo*, toxicidade reprodutiva.

¹ Carolina Rapachi Fortes, Nutricionista, Mestre e Doutoranda em Nanociências (Universidade Franciscana, Programa de Pós-graduação em Nanociências, Santa Maria, RS, Brasil). E-mail: carolinarapachi@ufn.edu.br
ORCID: 0009-0001-2356-025X

1 INTRODUÇÃO

O uso de extratos vegetais como alternativas terapêuticas tem crescido de forma significativa nas últimas décadas, destacando-se tanto em práticas de medicina tradicional quanto em tratamentos modernos. A *Olea europaea* L., conhecida como oliveira, destaca-se entre as plantas mais estudadas em virtude de seus benefícios comprovados à saúde, atribuídos principalmente às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e cardioprotetoras. Tais efeitos são associados à presença de compostos bioativos em suas folhas, com ênfase para a rutina e a oleuropeína. Apesar do uso frequente desses extratos em suplementos alimentares e fitoterápicos, sua segurança em contextos vulneráveis, como a gestação, ainda carece de investigações mais aprofundadas (Duarte *et al.*, 2022).

O estudo dos efeitos teratogênicos e embriotóxicos de substâncias administradas durante a gravidez é um campo de crescente interesse científico. Com a popularização do uso de fitoterápicos nesse período, torna-se essencial a realização de pesquisas que avaliem potenciais riscos à saúde materno-fetal. Muitos compostos naturais podem provocar efeitos adversos, imediatos ou tardios, sobre o desenvolvimento embrionário. A ausência de regulamentações rigorosas e de estudos específicos acerca da segurança desses produtos, conforme salientado pela ANVISA (2022), contribui para interpretações equivocadas sobre suas propriedades, especialmente quando comparados a medicamentos convencionais, que passam por processos de validação mais robustos.

No caso da *Olea europaea* L., embora seus compostos fenólicos — como rutina, oleuropeína e hidroxitirosol — sejam amplamente reconhecidos pelos benefícios à saúde, faltam evidências científicas sobre a segurança do uso do extrato hidroalcoólico de folhas, particularmente quando obtido a partir de *blend* de diferentes cultivares (Arbequina, Arbosana e Koroneiki), durante a gestação. Essa lacuna justifica a necessidade de estudos experimentais que avaliem potenciais efeitos adversos sobre a reprodução e o desenvolvimento embrio-fetal.

A *Olea europaea* L. é uma espécie frutífera da família Oleaceae, amplamente cultivada em países de clima mediterrâneo em razão de sua relevância econômica, social e nutricional. Embora grande parte das folhas seja descartada durante o processo de extração do azeite, esse subproduto tem atraído interesse científico em virtude de suas propriedades bioativas (Coppa *et al.*, 2017). Estudos recentes identificaram a presença de compostos fenólicos nessas folhas, incluindo oleuropeína, rutina e hidroxitirosol, com reconhecida atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e potencial terapêutico em doenças crônicas, como cardiovasculares, neurodegenerativas e metabólicas (Silva & Guedes, 2022). Essa valorização dos subprodutos da oliveira impulsiona novas pesquisas sobre seu aproveitamento na formulação de suplementos alimentares e fitoterápicos, em conformidade com as normas da ANVISA (2021).

Entretanto, embora os efeitos benéficos desses compostos sejam amplamente documentados, o uso indiscriminado de fitoterápicos levanta preocupações relevantes quanto à segurança, sobretudo em populações vulneráveis, como gestantes. A crença amplamente difundida de que produtos de origem natural são inofensivos pode mascarar potenciais riscos embriotóxicos e teratogênicos, especialmente porque muitos desses compostos não são submetidos a testes toxicológicos rigorosos antes de sua comercialização. No contexto da gestação, alterações fisiológicas e hormonais podem modificar a resposta materna a essas substâncias, tornando indispensável uma avaliação criteriosa de seus efeitos (Silva & Guedes, 2022).

Diante desse cenário, torna-se essencial aprofundar as investigações sobre a toxicidade reprodutiva de extratos vegetais, com ênfase nas folhas de oliveira, a fim de compreender seus possíveis impactos no desenvolvimento fetal e na saúde materno-infantil, em consonância com as diretrizes da OECD (2018). Este estudo tem como objetivo discutir a relevância da avaliação da segurança de fitoterápicos durante a gestação, ressaltando os potenciais efeitos adversos

associados ao extrato de folhas de oliveira e a outros compostos bioativos, bem como os métodos científicos empregados na detecção de toxicidade embrionária.

2 METODOLOGIA

2.1 OBTENÇÃO E ANÁLISE FITOQUÍMICA DO EXTRATO

O extrato foi preparado a partir de folhas coletadas de um olival localizado em Caçapava do Sul, RS, conforme patente BR 10 2023 007641 6 (INPI). Após a coleta, as folhas foram higienizadas, secas à sombra, moídas e, submetidas ao processo de extração hidroalcoólica seguido de rotaevaporação para retirada do solvente.

A análise fitoquímica foi realizada por cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC-DAD), utilizando padrões comerciais de oleuropeína, rutina, quercitina e hidroxitirosol.

2.2 ANIMAIS

O experimento foi realizado com 11 ratas prenhas da linhagem *Wistar*, de idade e peso homogêneos, fornecidas pelo Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sob aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (protocolo nº 10381/2025). Os animais foram mantidos em condições ambientais controladas de temperatura (22 ± 1 °C, ciclo claro/escuro de 12 h) com livre acesso à ração padrão e água filtrada. Antes do início dos tratamentos, todas as ratas foram submetidas a um período de aclimação de cinco dias.

As ratas prenhas foram aleatoriamente colocadas em dois grupos experimentais:

Grupo 1 – Controle: recebeu apenas água destilada por gavagem (n = 5).

Grupo 2 – EO 15: recebeu extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L. (cultivares Arbequina, Arbosana e Koroneiki), na dose de 15 mg/kg/dia, diluído em água destilada (n = 6).

A dose foi definida com base em estudos prévios do Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental (LABBIE) da Universidade Franciscana (UFN), que demonstraram segurança farmacológica da concentração em modelos *in vitro* e *in vivo*.

O tratamento foi realizado por gavagem oral durante 21 dias consecutivos, com dosagem ajustada conforme a variação de peso dos animais (peso monitorado dia sim, dia não). O consumo de água e ração foi avaliado três vezes na semana, assim como a limpeza das gaiolas e mamadeiras.

Após o parto ou no 22º dia de gestação, as fêmeas e seus filhotes foram anestesiados com Isoflurano 10% (0,1 mL/100 g), por via respiratória. A eutanásia foi realizada por decaptação.

2.3 TAXAS REPRODUTIVAS

As ratas foram autorizadas a parir espontaneamente, e os dados reprodutivos foram registrados no dia do nascimento da prole, incluindo número de filhotes vivos e mortos, peso ao nascer e observação de possíveis malformações.

As seguintes taxas reprodutivas foram calculadas conforme metodologia da *Environmental Protection Agency* (EPA):

- Taxa de Natalidade: representa a proporção de filhotes nascidos vivos em relação ao total de filhotes nascidos (vivos + mortos);
- Taxa de Parto: representa a proporção de fêmeas que pariram em relação ao número de fêmeas gestantes.

2.4 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Foram coletados o sangue das ratas pós-parto para realização das análises bioquímicas, como as medidas sorológicas de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), albumina, creatinina, ureia, triglicerídeos (TAG), colesterol total e glicemia.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). Foram utilizados testes estatísticos conforme a natureza dos dados: *Teste t de Student* e ANOVA unidirecional, com teste *post hoc* de Tukey. Quando necessário, aplicaram-se testes não paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Dunn). Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE FITOQUÍMICA DO EXTRATO

A caracterização fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Olea europaea* L. é fundamental para a compreensão dos efeitos observados durante este estudo. A análise revelou a presença de flavonoides, como rutina (110,14 mg/g), além de compostos fenólicos, como hidroxitirosol (8 mg/g) e oleuropeína (5,36 mg/g). Esse perfil difere do descrito por Kaeidi *et al.* (2011), que destacaram a oleuropeína e seu derivado hidroxitirosol como os principais constituintes bioativos da oliveira, tradicionalmente associados aos efeitos terapêuticos. No entanto, a maior concentração de rutina no presente extrato direciona a discussão para os possíveis impactos desse composto específico.

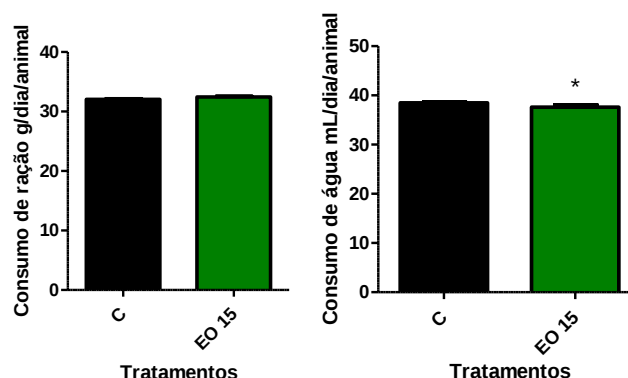
Sobre a toxicidade reprodutiva feminina, os dados disponíveis permanecem escassos. Até o momento, não há evidências conclusivas de que a rutina cause efeitos deletérios significativos no sistema reprodutor feminino. Contudo, a ausência de estudos mais abrangentes reforça a necessidade de novas investigações para esclarecer seu perfil de segurança em ambos os sexos (Becho *et al.*, 2015). Essa lacuna se torna particularmente relevante diante dos achados do presente estudo em ratas gestantes.

Corroborando esses resultados, Breunig (2021) avaliou a oleuropeína (2000 mg/kg/dia) e observou ninhadas com menor peso ao nascer, além da redução no ganho de peso materno nos estágios finais da gestação, apontando possíveis sinais de toxicidade reprodutiva. Tais evidências se alinham aos achados aqui relatados, que sugerem efeitos adversos tanto maternos quanto fetais decorrentes da exposição ao extrato de folhas de oliveira.

3.2 ANIMAIS

A figura 1 ilustra o consumo diário de ração e água pelas ratas durante a gestação. A média de consumo de ração foi de 32,06 g/rata/dia para o grupo controle (C) e 32,45 g/rata/dia para o grupo tratado com extrato das folhas de oliveira (EO 15), sem diferenças significativas entre os grupos. Os resultados encontrados estão de acordo com estudos prévios desenvolvidos por Christian *et al.* (2004) e Clewell *et al.* (2016), que demonstraram não haver alterações de consumo de ração nos grupos tratados. Adicionalmente, Clewell *et al.* (2016) avaliaram a genotoxicidade e a toxicidade oral de dose repetida do Bonolive®, um extrato solúvel em água patenteado das folhas de oliveira (*Olea europaea* L.), e não observaram atividade genotóxica em testes de micronúcleo *in vivo* em camundongos, mesmo em concentrações de até 2000 mg/kg de peso corporal por dia. Estes dados corroboram a ausência de efeitos agudos no consumo de ração observados em nosso estudo.

Figura 1 – Avaliação do consumo de ração (g) e água (mL) das ratas durante a gestação.



As análises foram realizadas Teste *t* de Student. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, sendo * $p < 0,05$.

Neste estudo, não foi observada diminuição na ingestão de alimentos no grupo EO 15, no entanto, houve redução no consumo de água (figura 1), resultando em uma diminuição no peso corporal das gestantes e filhotes (figura 2 e 3). Esses parâmetros são importantes na avaliação toxicológica de uma substância, pois podem indicar sinais de toxicidade sistêmica ao refletirem o estado geral de saúde dos animais (Valadares, 2006).

O consumo médio diário de água foi de 38,47 mL/rata/dia no grupo C e de 36,69 mL/rata/dia no grupo EO 15. Verificou-se diferença estatística entre o grupo controle e o tratado com extrato das folhas de oliveira (EO 15), sendo que estes, diminuíram a ingesta de água durante o período gestacional.

Alguns estudos de desenvolvimento e toxicidade reprodutiva, o fator de importância é a diminuição da ingesta de água, pois pode acarretar prejuízo no desenvolvimento dos animais (Leichter & Lee, 1984; Campbell *et al.*, 2009), o que pode explicar as mortes fetais oriundas de ratas tratadas com extrato hidroalcoólico, conforme tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Avaliação das ratas paridas, total de filhotes nascidos vivos e mortos.

GRUPOS	RATAS GESTANTES	RATAS PARIDAS	TOTAL DE FILHOTES	FILHOTES NASCIDOS MORTOS	FILHOTES NASCIDOS VIVOS
Controle	R1	R1	10	1	9
	R5	R5	9	1	8
	R7	R7	12	-	12
	R9	*	-	-	-
	R6	*	-	-	-
EO 15	R3	R3	12	4	8
	R5	R5	7	2	5
	R13	R13	9	-	9
	R11	R11	9	5	4
	R15	R15	9	6	3
	R12	R12	7	4	3

Legenda: * animais mortos.

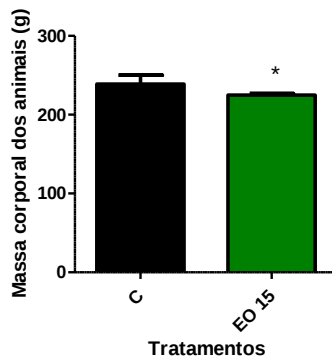
Fonte: Construção da autora.

A figura 2 a seguir mostra a avaliação da massa corporal das fêmeas, no período de gestação (21 dias) ao serem tratadas com extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L.,

na dose de 15 mg/kg/dia, diluído em água destilada e o controle que recebeu apenas água destilada por gavagem.

O peso de cada animal foi mensurado diariamente e os dados estão representados em massa (g).

Figura 2 – Avaliação da massa corporal das ratas durante período gestacional.

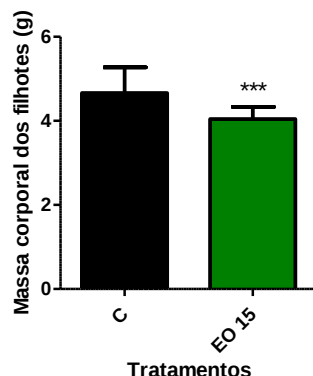


As análises foram realizadas Teste *t* de Student. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, sendo * $p < 0,05$.

Durante o período gestacional, as fêmeas tratadas com EO 15, tiveram a massa corporal estatisticamente menor em relação ao grupo controle, embora tenham apresentado consumo de ração estatisticamente similar ao controle.

A redução do peso materno pode indicar sinais de toxicidade quando associada a um menor peso dos fetos (Beyer *et al.*, 2011), fato evidenciado neste trabalho quando avaliamos o peso dos filhotes nascidos das gestantes tratadas com EO 15 (figura 3), quando comparado ao controle.

Figura 3 – Avaliação da massa corporal dos filhotes.



As análises foram realizadas Teste *t* de Student. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, sendo *** $p < 0,05$.

Ao se avaliar a toxicidade materna, no que se refere a ganho de peso diminuído ou perda de peso corporal, deve-se considerar que qualquer efeito que leve a diminuição do peso fetal ou na redução do tamanho da ninhada afetarão o peso materno. De modo que para avaliar a influência do peso corporal fetal sobre o peso materno, é essencial correlacionar que avalie a correlação entre o peso materno, tamanho de ninhada e peso dos fetos (Beyer *et al.*, 2011), onde neste trabalho mostrou-se diferente do controle.

No grupo tratado com EO 15 não foram detectadas alterações teratogênicas, nem malformações externas nos fetos avaliados, porém houve mortes fetais, alterando a taxa de natalidade de 60,37%, no grupo EO 15, em relação ao grupo controle, 93,54%, embora a taxa de parto tenha sido maior no grupo EO 15, 100%, em comparação ao grupo controle 60%, como podemos observar na figura 4.

Figura 4 – Imagem da prole, mostrando que não há malformações fetais.



Fonte: Construção do autor.

A avaliação de risco em toxicologia reprodutiva não deve se restringir a malformações estruturais, mas também considerar alterações funcionais e da dinâmica gestacional — como variações de peso fetal, aborto, prematuridade, mortalidade neonatal e intercorrências pós-parto (Aragão *et al.*, 2019). Em nosso estudo, a administração gestacional do extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L. associou-se à menor ingestão hídrica e a menor ganho ponderal materno, além de desfechos perinatais desfavoráveis, sugerindo sinais de toxicidade reprodutiva.

A literatura recente sobre folhas de oliveira e seus principais fenólicos (oleuropeína, hidroxitirosol e rutina) mostra resultados heterogêneos e, muitas vezes, modelo-dependentes. Em modelos não gestacionais, o extrato foliar frequentemente aparece como protetor frente a agentes tóxicos ou a estados metabólicos adversos, mitigando dano testicular e estresse oxidativo (Hakemi *et al.*, 2019; Mahmoudi *et al.*, 2023; Abdellah *et al.*, 2024). Em contextos obstétricos específicos, há indícios de benefício fisiopatológico — por exemplo, melhora de marcadores angiogênicos relacionados à pré-eclâmpsia com extrato de folha de oliveira (Anggraini *et al.*, 2024) e relato de segurança embrionária em ratas com diabetes tipo 1 induzido, quando se utilizaram folhas de oliveira como intervenção antidiabética (Mashaal *et al.*, 2024). Em cultura placentária humana, um extrato comercial (OleaVita) exibiu ação anti-inflamatória, reduzindo citocinas pró-inflamatórias associadas a complicações gestacionais (Kaneko *et al.*, 2019).

Por outro lado, permanece incerta a margem de segurança durante a gestação, especialmente porque o perfil fitoquímico do extrato varia com cultivar, local de cultivo, processamento e padronização, o que altera teores de oleuropeína, hidroxitirosol e rutina e pode modificar efeitos biológicos/toxicológicos (De Oliveira *et al.*, 2024). Essa variabilidade, somada à diversidade de doses e vias de administração, ajuda a explicar achados contraditórios entre estudos e reforça a necessidade de padronização. A rutina, componente relevante no nosso extrato, apresenta sinal misto na literatura recente: há trabalhos apontando efeitos benéficos sobre parâmetros reprodutivos e espermáticos, porém, novamente, fora do contexto gestacional e sobretudo como agente protetor contra outras substâncias tóxicas (Sirotkin *et al.*, 2024; Sayed *et al.*, 2024).

Por fim, com esses resultados de redução de consumo hídrico e de ganho de peso materno, além de piores desfechos perinatais, sugerem que determinadas doses, matrizes e janelas de exposição do extrato hidroalcoólico de folha de oliveira podem não ser seguras na prenhez, contrastando com estudos de efeito protetor em outros cenários. Esse contraste

sustenta a recomendação de cautela e evidencia a lacuna de estudos controlados, padronizados e gestação-específicos.

2.4 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

A análise bioquímica pós-parto revelou diferenças importantes entre o grupo controle e o grupo tratado com 15 mg/kg/dia de extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L. (EO 15) como mostra a tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos das ratas pós-parto.

Parâmetros (Unid.)	C	EO 15
ALT (U/L)	43,67±16,56	46,60±22,01
AST (U/L)	171,5±21,92	247,60±75,88*
Albumina (mg/dL)	2,34±0,33	2,03± 0,33
Creatinina (mg/dL)	1,22±0,02	1,23±0,03
Glicose (mg/dL)	118±14,18	119,33±13,09
Colesterol (mg/dL)	66,33±17,01	52,33±11,81**
Triglicerídeos	68±22,11	72±30,17
Ureia	54±15,10	62,20±22,30*

Dados expressos em Média ± DP seguidas pelo teste de Tukey. (*) $p < 0,05$ quando comparado com o grupo C (controle). Nota: AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, U/L – Unidades por litro, mg/dL – miligramas por decilitro.

Os níveis de ALT permaneceram próximos entre os grupos, não indicando alteração significativa da integridade hepática. No entanto, a AST apresentou elevação significativa no grupo EO 15 em comparação ao controle. A literatura descreve que a oleuropeína e outros fenólicos da oliveira, em doses mais elevadas ou em protocolos prolongados, podem exercer sobrecarga metabólica hepática e elevar transaminases, possivelmente por estresse oxidativo adaptativo ou por biotransformação hepática intensificada (Arantes-Rodrigues, 2011; Deme *et al.*, 2012). Em contrapartida, estudos em modelos de lesão hepática crônica relatam efeitos hepatoprotetores do extrato de folha de oliveira, atribuídos à sua atividade antioxidante e anti-inflamatória (Moro-García *et al.*, 2021; Frumuzachi *et al.*, 2024). Essa divergência reforça a ideia de que a resposta pode ser dependente da dose, tempo de uso e condição fisiológica do organismo, sendo a gestação uma situação de maior vulnerabilidade metabólica.

A albumina e a creatinina não apresentaram variação entre os grupos, sugerindo manutenção da função renal glomerular. Entretanto, os níveis de ureia foram significativamente maiores no grupo tratado, sugerindo possível aumento do catabolismo proteico ou alteração no metabolismo nitrogenado. Em estudo prévio, Deme *et al.* (2012) observaram alterações renais em ratas *Wistar* expostas a extratos de oliveira, incluindo elevação de parâmetros nitrogenados. Esse achado pode indicar uma sobrecarga renal discreta ou efeito secundário à modulação do metabolismo proteico pelo extrato.

Os valores de glicose permaneceram semelhantes entre os grupos. Esse resultado é consistente com diversos estudos que demonstram a capacidade do extrato de folha de oliveira em manter níveis glicêmicos estáveis, muitas vezes associados à ação da oleuropeína e do hidroxitirosol na sensibilidade insulínica e na captação de glicose (De Oliveira *et al.*, 2024; Al-Hafidh *et al.*, 2024).

O colesterol apresentou redução significativa no grupo EO 15, enquanto os triglicerídeos não mostraram variação expressiva. A diminuição do colesterol é um efeito bem descrito na literatura e está relacionada ao potencial hipolipemiante do extrato de folhas de

oliveira, mediado pela inibição da HMG-CoA redutase e pelo aumento da excreção biliar de ácidos graxos (Hassan *et al.*, 2022; Frumuzachi *et al.*, 2024). Esse efeito pode ser considerado benéfico do ponto de vista metabólico, embora no contexto gestacional, reduções excessivas de colesterol possam comprometer a síntese hormonal esteroidal e a adequada formação das membranas celulares fetais.

CONCLUSÃO

A exposição gestacional de ratas *Wistar* ao extrato hidroalcoólico de folhas de *Olea europaea* L. (cultivares Arbequina, Arbosana e Koroneiki), na dose de 15 mg/kg/dia, evidenciou redução da ingestão de água e menor ganho ponderal materno, associada a prejuízos no desenvolvimento fetal. Além disso, embora o extrato tenha mantido estáveis os níveis glicêmicos e promovido redução do colesterol — efeito metabolicamente favorável já descrito na literatura —, também induziu alterações em marcadores hepáticos (elevação da AST) e renais (aumento da ureia), sugerindo potencial desequilíbrio metabólico durante a gestação, mesmo em doses relativamente baixas.

Embora alguns estudos apontem efeitos benéficos do extrato de folha de oliveira e de seus compostos fenólicos em modelos não gestacionais e, pontualmente, em condições obstétricas específicas, a segurança reprodutiva permanece incerta e fortemente dependente da dose, da composição fitoquímica e da padronização do extrato. Esses achados reforçam a necessidade de cautela no uso de fitoterápicos derivados da oliveira durante a gravidez e indicam a urgência de estudos adicionais, com caracterização química detalhada, controle de cultivares e desfechos materno-fetais robustos, a fim de definir doses seguras e elucidar os mecanismos envolvidos, especialmente em populações vulneráveis como gestantes.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, F. *et al.* Olive leaf extract protects against bisphenol A-induced reproductive toxicity in male rats: biochemical, hormonal and histopathological evidence. **Toxicology Reports**, v. 11, p. 231–242, 2024.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Regulamento técnico sobre produtos tradicionais fitoterápicos. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2021. Diário Oficial da União, Brasília, 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório de atividades e panorama regulatório sobre fitoterápicos. Brasília: ANVISA, 2022.
- ANGGRAINI, Y. *et al.* Effects of olive leaf extract and nifedipine on angiogenic balance in preeclampsia model. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 164, n. 1, p. 150–158, 2024.
- AL-HAFIDH, S. H. A. *et al.* Olive leaf extract modulates oxidative stress and glucose metabolism in diabetic rats. **Nutrients**, v. 16, n. 4, p. 765, 2024.
- ARANTES-RODRIGUES, R. Avaliação toxicológica do extrato aquoso de *Olea europaea* L. em camundongos. 2011. **Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas) – Universidade de Coimbra**, Coimbra, 2011.
- BREUNIG, Raquel Luísa. Avaliação da toxicidade crônica e reprodutiva da oleuropeína (segmento I) em ratos Wistar. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.
- CLEWELL, A. E. *et al.* A comprehensive toxicological safety assessment of an extract of *Olea europaea* L. leaves (Bonolive®). **International Journal of Toxicology**, [S.1], v. 35, n. 2, p. 208–221, 2016.
- COPPA, C. F. S. *et al.* Phenolic compounds in olive tree leaves: a review on their potential and uses. **Journal of Functional Foods**, v. 35, p. 255–268, 2017.

DEME, T. *et al.* Effects of olive leaf extract administration in Wistar rats. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 3, p. 431–436, 2012.

DE OLIVEIRA, N. M. *et al.* Therapeutic potential of olive leaf extracts: a comprehensive review. **Antioxidants**, v. 13, n. 1, p. 21, 2024.

DUARTE, M. C. *et al.* Use of medicinal plants and herbal medicines during pregnancy: a critical review of safety and efficacy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 295, p. 115–280, 2022.

FRUMUZACHI, O. *et al.* Systemic health effects of oleuropein and hydroxytyrosol: a comprehensive review of animal studies. **Nutrients**, v. 16, n. 1, p. 45, 2024.

HASSAN, A. A. *et al.* Olive leaf extract attenuates chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in male rats via antioxidant and antiapoptotic mechanisms. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 92, p. 103851, 2022.

KAEIDI, A. *et al.* Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: In vitro and in vivo studies. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.1], v. 136, n. 1, p. 188-196, 2011.

KANEKO, Y. *et al.* Olive leaf extract (OleaVita) suppresses inflammatory responses in human placenta. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 970, 2019.

MAHMOUDI, A. *et al.* Olive leaf extract ameliorates bisphenol A-induced testicular toxicity in rats through oxidative stress modulation. **Reproductive Toxicology**, v. 115, p. 87–96, 2023.

MASHAAL, A. *et al.* Systemic and immune-modulating effects of olive leaf extract in a pregnant mother rat model of type 1 diabetes mellitus: assessment of embryonic safety. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 24, n. 1, p. 12, 2024.

MORO-GARCÍA, M. A. *et al.* Olive leaf polyphenols and liver health: molecular mechanisms and clinical perspectives. **Journal of Functional Foods**, v. 85, p. 104667, 2021.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Guideline for the Testing of Chemicals – Prenatal Developmental Toxicity Study (TG 414). **Paris: OECD Publishing**, 2018.

SAYED, H. *et al.* Rutin alleviates zearalenone-induced reproductive toxicity through modulation of apoptotic and steroidogenic genes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 31, p. 5678–5689, 2024.

SIROTKIN, A. V. *et al.* Positive effects of rutin on female reproduction: insights from experimental studies. **Physiological Research**, v. 73, n. 1, p. 101–113, 2024.

SILVA, R. S.; GUEDES, C. M. Bioactive compounds of olive leaves: therapeutic potential and safety considerations. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 3, p. 1201–1215, 2022.

VALADARES, M. C. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a “era do teste DL50”. **Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia**, v. 3, n. 2, p. 93-98, 2006.

Este trabalho de acesso aberto está licenciado sob Creative Commons - Atribuição (CC BY 4.0).