

WANDER MIGUEL DE BARROS

Efeito do extrato hidroetanólico dos
rizomas da *Simaba ferruginea* ST Hil.
(SIMAROUBACEAE), sobre o
comportamento e reprodução de ratas
da Linhagem Wistar.

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Santa
Casa de São Paulo para obtenção de título de
Doutor em Ciências da Saúde

São Paulo
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

WANDER MIGUEL DE BARROS

Efeito do extrato hidroetanólico dos rizomas da *Simaba ferruginea* ST Hil. (SIMAROUBACEAE), sobre o comportamento e reprodução de ratas da Linhagem Wistar.

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Antonia Gladys Nasello

São Paulo
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Barros, Wander Miguel de
Efeito do extrato hidroetanólico dos rizomas da *Simaba ferruginea*
ST Hil.(SIMAROUBACEAE), sobre o comportamento e reprodução de
ratas da Linhagem Wistar../ Wander Miguel de Barros. São Paulo,
2007.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa
Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Ciências de Saúde.
Área de Concentração: Ciências da Saúde
Orientador: Antonia Gladys Nasello

1. Simaroubaceae 2. Comportamento 3. Reprodução 4. Ratos Wistar

BC-FCMSCSP/47-07

Dedico este trabalho:

Este trabalho é dedicado aos meus pais, Joãozinho e Joacy, pelo incessante estímulo para o meu crescimento pessoal, profissional e principalmente pelo exemplo de vida.

Aos meus irmãos Juliano, Daniele e Joãozinho, pelo carinho, amizade e cumplicidade que sempre respeitaram e apoiaram as minhas decisões.

Aos meus avós, Ana, Joaquim e Jacy, pelo amor, carinho e fé, que sempre fez presente ao longo do meu caminho.

À amiga Luzinete, que sempre presente orientou, organizou e sonhou com este trabalho.

Aos amigos Cláudia, Isabel, Jorge, Juninho, Luciana, Nadia, Nanci, Normandes, Salete pelo incentivo, colaboração, e o apoio nos momentos necessários.

A Marielza, que apesar da distância sempre faz presente na minha vida.

Aos primos Marcelo e Glaucy, pelas hospedagens, amizade e carinho ao longo deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Antônia Gladys Nasello, do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Médias da Santa Casa de São Paulo pela oportunidade de realizar este trabalho, meu especial agradecimento pelo estímulo e entusiasmo à pesquisa, pela constante e irrestrita orientação, disponibilidade constante, amizade e principalmente pela filosofia de orientar, um exemplo a ser seguido.

A Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

A Profa. Dra. Maria Luzinete Alves, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, pelo apoio, estímulo, orientação, compreensão e pela presença constante na realização deste trabalho.

Aos Prof. Esp. Luis Duarte Silva Júnior e Prof Msc. Omar Zina do UNIVAG – Centro Universitário, pela viabilização, e minha liberação para a realização deste projeto.

À Profa. Mcs. Isabel Cristina Gimenez, coordenadora do Curso de Farmácia do UNIVAG – Centro Universitário, que não mediu esforços, para que esse trabalho fosse realizado.

Aos estudantes de graduação do UNIVAG – Centro Universitário, Dhayane Macagnan Cirilo, Fabiana Gracile Couto, Hedilaine Maria Faustino Medeiros, Reginaldo Vicente Ribeiro e Samyra Lopes Buzelle, pelo apoio na realização na parte experimental, companheirismo, e pelo estímulo em continuar sonhando e trabalhando com trabalho de pesquisa.

A Celina, Rita e a Mirtes, da secretaria de pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa de São Paulo, pelo auxílio na parte burocrática deste trabalho.

Ao UNIVAG – Centro Universitário pelo suporte técnico, liberação dos laboratórios, equipamentos e suporte financeiro ao longo deste trabalho.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudo, indispensável para realização deste trabalho.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT - alanina amino transferase

ANOVA – análise de variância

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST - aspartato amino transferase

DOU- diário oficial da união

EDTA dissódico - Tetracetato de etilenodiamina dissódico

EHSF - extrato hidroetanólico (etanol 70%) dos rizomas de *Simaba ferruginea* St Hil.

Fig. – Figura

FSH – hormônio folículo estimulante

LH – hormônio luteinizante

Min – minutos

OMS - Organização Mundial de Saúde

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada

Tab. - Tabela

SUMÁRIO

1- Introdução	
1.1 - Farmacologia da Reprodução	2
1.2 – Plantas Medicinais	6
1.3- Fitoterápicos	8
1.4- Cerrado	9
1.5 - Família Simaroubaceae e o Gênero <i>Simaba</i>	10
1.6 - <i>Simaba ferruginea</i> St. Hil	13
2- Objetivos	18
2.1 - Objetivos gerais	19
2.2 - Objetivos Específicos	
3- Material	
3.1 – Animais	23
3.2 - Drogas, reagentes e corantes	23
3.3 – Equipamentos	24
4- Métodos	
4.1 – Área de Coleta	26
4.2 – Coleta e identificação da planta	26
4.3 – Preparo do Extrato	28
4.4 - Determinação do peso seco do extrato bruto da planta	29
4.5 - Determinação do rendimento do extrato	29
4.6 - Procedimentos Experimentais	30
4.6.1 - Teste Hipocrático	30
4.6.2 - Toxicidade aguda - Dose letal mediana 50 % (DL ₅₀)	31
4.6.3 - Atividade Motora em campo aberto	31
4.6.3 - Labirinto em cruz elevado	32
4.6.4 - Avaliação dos efeitos do extrato hidroetanólico de <i>Simaba ferruginea</i> ST Hil. no ciclo estral de ratas.	33
4.6.5 - Avaliação dos efeitos do extrato hidroetanólico de <i>Simaba ferruginea</i> ST Hil. sobre a fertilidade e desempenho reprodutivos das fêmeas.	34
4.7 – Análises estatísticas	36
5 – Resultados	
5.1 - Efeitos comportamentais e tóxicos do EHSF mediante teste hipocrático em camundongos	39
5.2 - Toxicidade aguda (DL ₅₀) do EHSF	40

5.3 - Avaliação do EHSF sobre atividade motora de ratas em campo aberto	41
5.4 - Avaliação da atividade de ratos tratados com EHSF em labirinto em cruz elevado	45
5.5 - Avaliação do Efeito do EHSF sobre o ciclo estral de Ratas	49
5.6 Avaliação do Efeito do tratamento com EHSF por quinze dias no consumo de ração de Ratas	49
5.7 - Avaliação do Efeito do tratamento com EHSF por quinze dias no consumo Hídrico de Ratas	49
5.8 - Avaliação do Efeito do tratamento com EHSF por quinze dias, sobre o peso corporal de ratas.	51
5.9 - Avaliação do efeito de administração de EHSF, por quinze dias, na dosagem sorológicas de uréia, transaminases, proteínas totais, albumina e glicose.	51
5.10 - Avaliação do Efeito do tratamento com EHSF por quinze dias, sobre o peso relativo dos órgãos de ratas.	52
5.11 - Avaliação dos Efeitos do EHSF sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo das fêmeas	53
6- Discussão	60
7- Conclusões	70
8- Referências Bibliográficas	72
9- Resumo	83
10- Abstract	86
11- Parecer da comissão de ética em experimentação animal	87

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fotomicrografia de esfregaços vaginal de ratas com ciclo regulares de 4 dias. Proestro (A); estro (B); diestro (C); Metaestro (D); DONADIO, 2005.	3
FIGURA 2 – <i>Simaba ferruginea</i> St. Hil – arvoreta florida e com fruto.	14
FIGURA 03 - Mapa da localização do município de Santo Antônio do Leverger-MT, local da coleta da <i>Simaba ferruginea</i> .	27
FIGURA 4 - <i>Simaba ferruginea</i> St. Hil (Simaroubaceae) A – o rizoma sendo limpo; B – local da coleta; e C – exsicata.	28
FIGURA 5 – Efeito da administração oral de água destilada ou EHSF (500, 1000, 3000 e 4000 mg/kg) no teste de dose letal ₅₀ .	40
FIGURA 6 - Efeito da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (30 min antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto.	42
FIGURA 7 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (30 min antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto.	42
FIGURA 8 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 , 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (1 h antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto.	43
FIGURA 9 – Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (1 h antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto.	43
FIGURA 10 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada (15 dias antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto.	44
FIGURA 11 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada (15 dias antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto.	44
FIGURA 12-Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500	45

mg/kg) ou água destilada 30 min antes do teste de labirinto em cruz elevado.

FIGURA 13 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 30 min antes do teste de labirinto em cruz elevado. 46

FIGURA 14 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 1 h antes do teste de labirinto em cruz elevado. 47

FIGURA 15 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 1 h antes do teste de labirinto em cruz elevado. 47

FIGURA 16 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada 15 dias antes do teste de labirinto em cruz elevado. 48

FIGURA 17 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada 15 dias antes do teste de labirinto em cruz elevado. 48

FIGURA 18 – Pontos de reabsorção de ratas tratadas com EHSF tratadas com 50 mg/kg. 56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Exemplos de diferenças em modelos animais relativas ao ciclo estral relatadas na literatura.	4
TABELA 2 – Peso seco e rendimento para o Extrato hidoretanólico de <i>Simaba ferruginea</i> St. Hil.	30
TABELA 3 - Efeitos da administração oral do EHSF, coletado no município de Santo Antônio do Leverger em 2004, sobre as atividades comportamentais gerais e toxicidade em camundongos.	39
TABELA 4 – Dose Letal Mediana 50 (DL ₅₀) do extrato hidroetanólico de <i>S. ferruginea</i> St. Hil. em camundongos.	40
TABELA 5: Influência da administração de EHSF ou veículo v.o., por quinze dias no ciclo estral de ratas.	49
TABELA 6 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no consumo de ração de ratas.	50
TABELA 7 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no consumo hídrico de ratas.	50
TABELA 8 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no peso corporal de ratas.	51
TABELA 9 - Efeito do tratamento de ratas v.o. por 15 dias com EHSF sobre os níveis de uréia, transaminases, proteínas totais, albumina e glicose.	52
TABELA 10 - Efeito da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg, 1 vez ao dia por 15 dias), sobre os pesos relativos de órgãos internos, em ratas.	52
TABELA 11 – Número de fetos vivos de ratas pré - tratadas por via oral por 15 dias com EHSF.	53
Tabela 12 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no peso úmido útero/ovário de ratas.	53
TABELA 13 – Número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral do 1º ao 6º dia de prenhez.	54
TABELA 14 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias,	54

no peso úmido útero/ovário de ratas.

TABELA 15 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia do 1º ao 6º dia de prenhez, no peso corporal.	55
TABELA 16 – Número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral do 8º ao 16º dia de prenhez.	55
TABELA 17 - Efeito do tratamento de ratas com EHSF por via oral, do 8º ao 16º dia de prenhez, sobre peso úmido útero/ovário de ratas.	56
TABELA 18 - Efeito do tratamento de ratas com EHSF por via oral, do 8º ao 16º dia de prenhez, no ganho de peso corpóreo.	57
TABELA 19 – Número de fetos de ratas tratadas por via oral do 15º ao 20º dia de prenhez.	57
TABELA 20 – Efeito do EHSF por via oral do 15º ao 20º dia, no peso úmido útero/ovário de ratas.	57
TABELA 21 – Número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral do 5º ao 15º dia de prenhez.	58

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1 – Listas das principais espécies do gênero <i>Simaba</i>	12
---	----

1.1 - Farmacologia da Reprodução

Estas linhas destinam-se a fornecer informações gerais concernentes aos efeitos de substâncias químicas sobre o funcionamento da reprodução em machos e fêmeas, tais como sobre a genitália, ciclo estral, espermatogênese, níveis de hormônios reprodutivos, cópula, concepção, parto, lactação e desmame. Este protocolo fornece informações sobre os riscos potenciais para o desenvolvimento físico e neurocomportamental e mortalidade da prole (Oliveira, 2003; Brito, 1993).

Os organismos em desenvolvimento sofrem mudanças complexas em curto período de tempo. Conseqüentemente, a susceptibilidade dos conspectos a vários agentes químicos, varia dramaticamente em cada um dos estágios do desenvolvimento (Donadio, 2005; Brinster, 1975). Por exemplo, no período de pré-implantação, a ação de agente tóxico poderá levar à embriofetividade (Donadio, 2005; Brinster, 1975), na fase da organogênese a interferência de um agente tóxico poderá levar à teratogênese, e a interferência química no resto do período gestacional e no período neonatal, poderá levar à intoxicação propriamente dita e à carcinogênese.

A rata, assim como a mulher, apresenta ovulação cíclica espontânea independente das alterações sazonais ou de atividade sexual. No entanto, o ciclo das ratas é composto por quatro fases com duração média total de quatro dias (Matthews et al, 1984), sendo as ratas animais de pequeno porte e fácil manutenção, tornam esses animais um excelente modelo experimental para os estudos de reprodução.

O ciclo estral de ratas é composto de quatro fases distintas: proestro, estro, metaestro e diestro. O proestro dura aproximadamente de 12 a 14 horas e estende-se do início da manhã até o início da noite, sendo que no final desta fase ocorrem os

picos hormonais pré – ovulatórios. O estro possui duração entre de 25 a 27 horas e, apesar de ser um longo período, a rata é receptiva ao macho apenas do início da noite até a madrugada quando irá ocorrer à ovulação. Na seqüência inicia-se o metaestro com duração de 6 a 8 horas, seguido pelo diestro com duração de 55 a 57 horas, reiniciando o ciclo novamente (Freeman, 1994).

As fases do ciclo estral podem ser facilmente identificadas através das mudanças diárias da mucosa vaginal. Tal facilidade fica ainda mais evidente quando se considera que as células do epitélio da vagina são prontamente identificadas devido à presença de células nucleadas, leucócitos e células corniformes (Mathews et al, 1984) como ilustra a Figura 1.

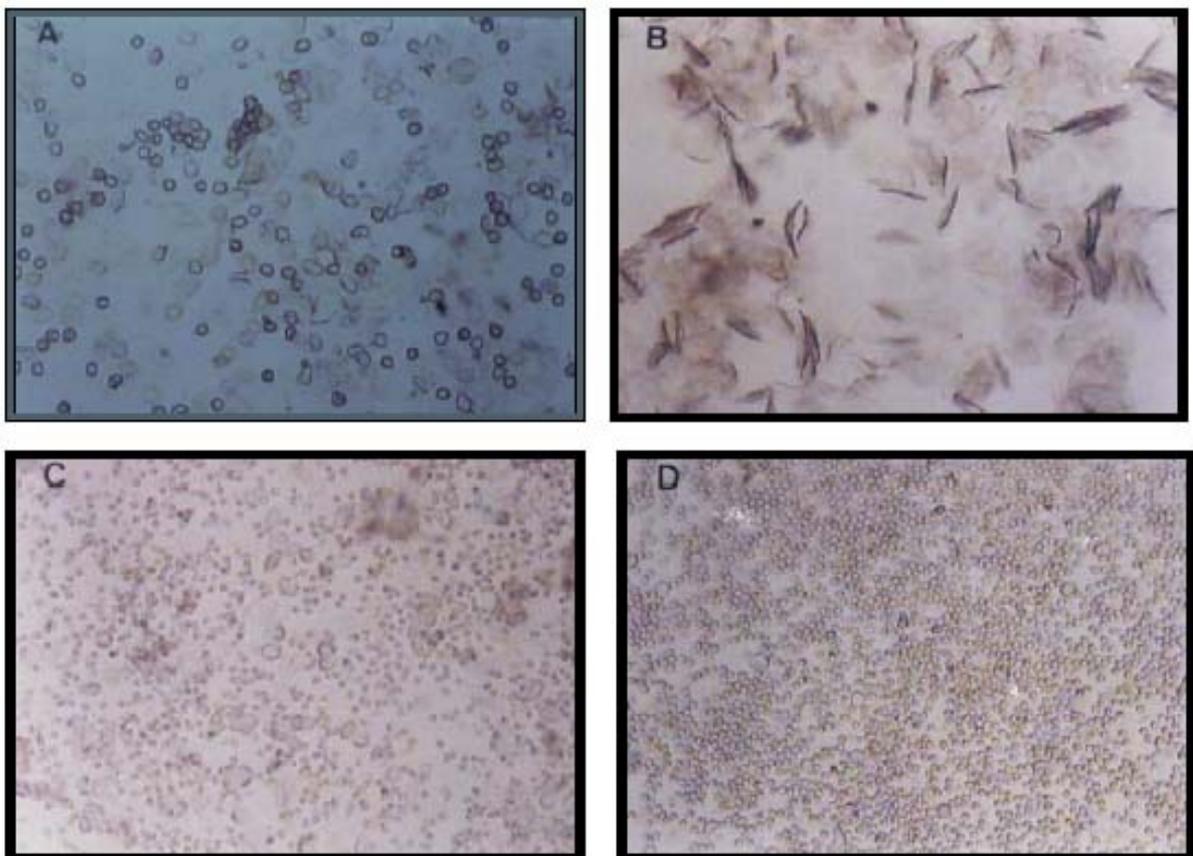


FIGURA 1: Fotomicrografia de esfregaços vaginal de ratas com ciclo regulares de 4 dias. Proestro (A); estro (B); diestro (C); Metaestro (D); DONADIO, 2005.

Embora as influências do ciclo estral sobre o desempenho comportamental de ratos sejam conhecidas desde o início do século XX, apenas a partir da década de 70 estudos sistemáticos sobre diferenças de gênero em modelos animais de ansiedade passaram a ser feitos em larga escala (Breedlove, 1993). Normalmente, apresentam alto grau de dispersão de fêmeas. Uma das hipóteses possíveis para explicar estes dados era a influência do ciclo hormonal das fêmeas. Alguns estudos investigaram as diferenças relativas ao ciclo estral em relação aos modelos animais de psicopatologia como ilustra a Tabela 1.

TABELA 1 – Exemplos de diferenças em modelos animais relativas ao ciclo estral relatadas na literatura.

Modelos animais	Parâmetro	Fêmeas				Autores
		D	M	P	E	
Labirinto em cruz elevado	Taxa de entrada nos braços abertos	+				Dia-Veliz et al, 1989, 1997
Labirinto em T elevado	Esquiva inibitória do braço fechado	+				Gouveia Jr., 2001
Esquiva de duas vias	Aquisição Tarefa com dica	+			+	Diaz-Veliz et al 1989 Warren et al, 1997
Labirinto de Morris	Aprendizagem espacial				+	Warren et al, 1997
Analgesia induzida por choque	Índice de analgesia				+	Ryan et al, 1988
Ingestão alimentar à longo prazo	Ingestão		+	+		Laviano et al, 1996
Reatividade do paladar	Ingestão		+	+		Claker et al, 1998 Barros et al, 1998;
	Imobilidade ao primeiro dia		+			Marvan et al, 1986; Gouveia Jr, 2001
Desespero comportamental	Latência inicial no primeiro dia			+		Barros et al, 1998; Gouveia Jr et al, 2001

Onde: D = diestro; M= metaestro; P= proestro; E= estro; adaptado de Gouveia Jr, 2002

Gouveia Jr et al (2002), demonstraram que a fase de diestro favorece o aparecimento de maior ansiedade nos animais, e caracterizado pela menor porcentagem de entradas nos braços abertos, associado a um aumento da ambulação (isto é, a quantidade total de deslocamento espacial do animal), indicado pela alta frequência de entradas tanto nos braços abertos como nos fechados, em comparação com os outros grupos. As fêmeas, nesta fase do ciclo parecem evitar

expor-se aos braços abertos, caracterizando esquia da estimulação aversiva gerada pelo espaço aberto.

Os processos de crescimento, maturação e ovulação folicular, assim como o funcionamento do corpo lúteo, são coordenados diretamente pelas gonadotrofinas, hormônios folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) (Freeman, 1994). A ovulação que é o ápice do processo de maturação folicular e depende fundamentalmente do pico pré ovulatório de gonadotrofinas, seguida pela formação do corpo lúteo, cuja função é secretar progesterona que será mantido pela ação do LH e regredirá no caso de não fecundação (Levine, 1997; Freeman, 1994). Em consequência à luteólise provocada pela prostaglandinas ($PGF2\alpha$), ratas com ciclo estral regular apresentam, geralmente, uma ovulação na manhã do estro com números de ovócitos aproximadamente 14 ovócitos, aproximadamente, a cada ciclo (Gomes et al, 1999).

O peso do ovário depende bastante do número e do volume dos corpos lúteos na gestação, visto serem eles as maiores estruturas no ovário gestante (Waynforth, 1971). Os corpos lúteos são os principais responsáveis pela secreção de progesterona (Kato et al, 1979), eles aumentam de volume durante a gestação, tendo sido demonstrado que seu crescimento está intimamente correlacionado com o aumento de secreção de progesterona e 20-hidroxi-progesterona (Uchida et al, 1970), hormônios também indispensáveis à manutenção da prenhez na rata.

Durante o período de gestação, a exposição materna a um agente químico tóxico pode levar a diversas respostas e seu efeito final pode variar desde a morte até o nascimento de indivíduo anormal. Essa variação de respostas se deve ao fato da embriofetotoxicidade a agentes químicos conforme os princípios abaixo:

- Resposta do agente teratogênico é amplamente dependente do genótipo do embrião. Dentro da mesma espécie pode-se encontrar sensibilidade diferente a um mesmo teratogênico. Essa diferença de sensibilidade intra e interespecie faz com que, apesar das inúmeras pesquisas na área, poucas substâncias tenham sido reconhecidas até o momento como teratogênicas para o homem.

- A resposta do agente teratogênico varia dependendo do estágio de desenvolvimento atingido pelo conceito. A exposição a um mesmo agente teratogênico pode levar as respostas diferentes no que diz respeito à frequência ou mesmo à anomalia produzida (Cassarett, 1996; Oga, 1996).

1.2 – Plantas Medicinais

Há milhares de décadas que o homem vem buscando nas plantas a cura para as mais variadas enfermidades, e por muito tempo, o único arsenal terapêutico disponível era o de origem natural. A busca da cura de doenças pelo uso de ervas, folhas e raízes, provavelmente foi uma das primeiras formas de utilização de produtos naturais. Com isso, os efeitos das plantas em relação a determinadas enfermidades foram observadas várias vezes, levando à aquisição de conhecimentos empíricos, os quais foram passados de geração em geração (Bertini et al, 2005; Rates, 2001). Portanto, as plantas medicinais, como ficaram conhecidas, foram ganhando espaço e tornaram-se uma das fontes mais importantes de medicamentos, comprovando as suas enormes qualidades medicinais para a preservação da saúde humana, e apresentando propriedades inexploradas (Heinrich, 2003).

Nos últimos anos, mesmo com a ampla oferta de fármacos pela indústria farmacêutica convencional, tem havido um interesse crescente e renovado pelo uso

de terapias alternativas e produtos naturais, especialmente vegetais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as plantas medicinais deveriam ser as melhores fontes de fármacos, devido aos estudos intensivos, realizados nas últimas décadas, voltados para a terapia natural (Bertini, 2005).

Acredita-se que 80% da população mundial utilize preferencialmente, a medicina tradicional para os cuidados básicos da saúde sendo que a maior parte das terapias tradicionais envolve o uso de plantas *in natura* ou produtos manufaturados a partir de seus extratos ou princípios ativos, especialmente em países de clima tropical e em desenvolvimento como o Brasil. Por fatores de ordem médica, social, cultural, econômica ou filosófica, as plantas medicinais tem sido a opção terapêutica para uma parcela crescente da população brasileira (Serafin, 2006; Assad, 2005).

Uma análise histórica permite avaliar que a descoberta e o desenvolvimento de vários medicamentos estão intimamente ligados às plantas. No início quando os métodos de extração, purificação e identificação não haviam sido desenvolvidas, empregavam-se diretamente sucos e extratos dos vegetais. Com o desenvolvimento tecnológico, algumas plantas começaram a ser empregadas como fonte de extração direta dos princípios ativos, estes serviam como material de partida para a síntese de derivados químicos ou como modelo para síntese total de novos fármacos.

Vuorela et al, 2004 atribui a permanência do uso de produtos naturais devido à dificuldade crescente em descobrir e desenvolver entidades moleculares novas, ou seja, substâncias biologicamente ativas com estruturas químicas e diversidades estruturais inéditas, para o tratamento das doenças como a obesidade, diabetes, e os males de Parkinson e Alzheimer dentre outras enfermidades contemporâneas.

As plantas representam uma reserva praticamente inexplorada de substâncias úteis à humanidade. Aproximadamente 420 mil espécies vegetais são conhecidas (Bramwell, 2000) e menos de 5 % destas foram avaliadas para uma ou mais atividades biológicas (Verpoorte, 2000), e também diante do fato de que uma única planta pode conter várias substâncias químicas diferentes, percebe-se a riqueza de estruturas moleculares novas no reino vegetal que ainda podem ser conhecidas e aplicadas (Hostettmann, 2003).

1.3- Fitoterápicos

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no. 17 de 24 de fevereiro de 2000 conceitua droga vegetal como planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada; e medicamento fitoterápico aquele que é obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente de matérias primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

A Portaria 6/SVS de 31/1/1995, DOU de 6/2/1996 estabelece que para registrar um fitoterápico junto ao Ministério da Saúde, o produtor deve comprovar a eficácia (se realmente age nas indicações apresentadas), realizar a avaliação dos riscos e de seu uso e estabelecer parâmetros de qualidade e estabilidade. Por isso, o produto deve obedecer às seguintes exigências: a) ter número de registro no Ministério de Saúde; b) declaração do responsável técnico pelo produto que responda pela qualidade; c) data de fabricação e o período de validade; e) número do lote; f) cuidados de armazenamento (Schenkel, 2001; 1996).

Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população. A eficácia e a segurança devem ser validadas através de levantamentos farmacológicos, documentações tecnocientíficas em publicações indexadas, estudos farmacológicos, toxicológicos, pré-clínicos e clínicos. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas, do produto acabado, materiais de embalagem, formulação farmacêutica e estudos de estabilidade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, 2007), bem como a inexistência de contaminantes nocivos à saúde, como metais pesados, pesticidas, microorganismos e metabólitos, produtos de degradação, entre outros fatores (Farias, 2001).

1.4- Cerrado

O Brasil possui áreas como o Pantanal, Mata Atlântica, Caatinga, Floresta Amazônica de grande abundância de plantas nativas, estando entre elas o bioma Cerrado. Como acrescentam Ribeiro, Walter (1998), este é o segundo maior em área do país, ocupando 23% do território nacional (dois milhões de km²), estando localizado basicamente no planalto central e sendo considerado um complexo vegetacional de grande heterogeneidade fitofisionômica. Para Proença et al (2000), o Cerrado é o mais brasileiro dos biomas sul-americanos, pois, excetuando-se algumas pequenas áreas na Bolívia e no Paraguai, ele está totalmente inserido no território nacional.

Ainda há carência de estudos voltados para a identificação de plantas úteis do cerrado, principalmente quando comparada à diversidade e à área ocupada. O

desconhecimento de sua riqueza soma-se à estimativa de que 40% do bioma está em risco sendo considerado o bioma de maior risco de extinção. Por isso a importância de estudar este ecossistema visa não somente para o conhecimento do perfil químico, e a descoberta de novas substâncias úteis ao homem, mas também para a sua preservação, sendo que tais recursos, uma vez extintos, estarão indisponíveis às futuras gerações (Guarim Neto, 2003).

Mato Grosso, localizado na região Centro-Oeste do país, é o estado que possui a maior área de Cerrado com 422.125 km² (Pereira et al 1997). Este bioma representa uma das maiores riquezas naturais brasileiras em espécies vegetais, incluindo as de uso medicinal (Sano, Almeida 1998). O Cerrado mato-grossense é rico em espécies medicinais, mas desconhecidas do ponto de vista científico e o extrativismo descontrolado vem reduzindo a diversidade de espécies vegetais desta região (Vieira, Martins 1996). Entre as diversas plantas citadas pela população como medicinais no cerrado mato-grossense está a calunga pertencente à família Simaroubaceae , gênero *Simaba* e espécie *ferruginea*.

1.5 - Família Simaroubaceae e o Gênero *Simaba*

A família Simaroubaceae é tipicamente tropical, com aproximadamente 200 espécies (Cronquist, 1981), distribuídas em 20-30 gêneros (Thomas, 1990), da ordem Rutales, de distribuição pantropical, são todos representantes lenhosos, arbustos ou árvores com folhas alternadas compostas ou às vezes inteiras, sem pontuações, podendo haver espinhos (Joly,). São gêneros comuns no Brasil, vulgarmente designada de camboatá, calunga, com espécies que apresentam na

casca do caule, no lenho, nas folhas e especialmente na da raiz, substâncias muito amargas, empregadas na medicina popular.

Essa família apresenta terpenóides com atividade parasiticida e anti-tumoral; cumarinas, triterpenóides e alcalóide glicosídico denominada de cantinosídeo (Polonsky, 1985).

O gênero *Quassia* também conhecido como *Simarouba*, é comum no Brasil e ocorre desde as Guianas até o Maranhão, sendo cultivado em vários estados do Brasil, passando também pela Venezuela, Colômbia e Norte da Nicarágua. *Quassia amara* L. conhecida, popularmente, como murubá, marupá, quina-de-Caiena, quássia e quina, é uma árvoreta de 4-7 m de altura, com folhas compostas, com cinco folíolos, imparipinadas (folhas compostas – lâmina foliar divididas em folhinhas menores), ráquis e pecíolos alados, folíolos oblanceolados, ápice abruptamente acuminado e base atenuada (Macedo, 2002). O uso terapêutico desta espécie é conhecido desde o século XVIII, esta planta possui um alcalóide chamado quassina. O seu uso popular ocorre no combate à flatulência, às diarreias, à anemia, à dispepsia e outras moléstias do estômago, além de ser usado como febrífugo, tônico, no tratamento dos males da vesícula e contra a malária.

O site flora brasiliense revisada relata a ocorrência de 49 espécies do gênero *Simaba*, (Quadro 1) que estão distribuídos em todo o continente americano, com exceção da Argentina, Chile e Uruguai, verificando-se a maior ocorrência em território brasileiro .

Algumas espécies do gênero *Simaba* apresentam relatos na literatura sobre os aspectos químicos e farmacológicos estes são: *S. multiflora* foram encontrados dois quassinóides: a chaparina e 6 α senecioloixichaparrinona que apresentou

QUADRO 1 – Listas das principais espécies do gênero *Simaba*

<i>Simaba alata</i> Maguire
<i>Simaba amara</i> Aubl.
<i>Simaba angustifolia</i> Benth.
<i>Simaba cedron</i> Planch.
<i>Simaba crustacea</i> Engl.
<i>Simaba cuneata</i> A. St.-Hil. & Tul.
<i>Simaba cuspidata</i> Spruce ex Engl.
<i>Simaba cuspidata</i> var. <i>cuspidata</i>
Continuação quadro 1
<i>Simaba cuspidata</i> subsp. <i>cuspidata</i> (Engl.) Cronquist
<i>Simaba cuspidata</i> var. <i>typica</i> Cronquist
<i>Simaba docensis</i> Francesch. & Kik. Yamam.
<i>Simaba ferruginea</i> A. St.-Hil.
<i>Simaba ferruginea</i> var. <i>blanchetii</i> (Turcz.) Engl.
<i>Simaba floribunda</i> A. St.-Hil.
<i>Simaba foetida</i> Benth.
<i>Simaba glabra</i> Engl.
<i>Simaba glabra</i> subsp. <i>trijuga</i> Hassl.
<i>Simaba glandulifera</i> Gardner
<i>Simaba guianensis</i> Aubl.
<i>Simaba guianensis</i> var. <i>angustifolia</i> (Bentham) Engl.
<i>Simaba guianensis</i> var. <i>ecaudata</i> Cronquist
<i>Simaba guianensis</i> subsp. <i>guianensis</i>
<i>Simaba guianensis</i> var. <i>guianensis</i>
<i>Simaba guianensis</i> subsp. <i>huberi</i> Francesch. & W.W. Thomas
<i>Simaba guianensis</i> subsp. <i>polyphylla</i> Cavalcante
<i>Simaba guianensis</i> var. <i>typica</i> Cronquist
<i>Simaba insignis</i> A. St.-Hil. & Tul.
<i>Simaba intermedia</i> Mansf.
<i>Simaba laevis</i> Casar.
<i>Simaba longifolia</i> Casar.
<i>Simaba maiana</i> Casar.
<i>Simaba minor</i> Huber
<i>Simaba monophylla</i> (Oliv.) Cronquist
<i>Simaba morettii</i> Feuillet
<i>Simaba multiflora</i> A. Juss.
<i>Simaba nigrescens</i> Engl.
<i>Simaba obovata</i> Spruce ex Engl.
<i>Simaba orinocensis</i> Kunth
<i>Simaba paraensis</i> Ducke
<i>Simaba pohliana</i> Boas
<i>Simaba polyphylla</i> (Cavalcante) W.W. Thomas
<i>Simaba praecox</i> Hassl.
<i>Simaba quassioides</i> D. Don
<i>Simaba salubris</i> Engl.
<i>Simaba suaveolens</i> A. St.-Hil.
<i>Simaba subcymosa</i> A. St.-Hil. & Tul.
<i>Simaba suffruticosa</i> Engl.
<i>Simaba trichilioides</i> A. St.-Hil.
<i>Simaba warmingiana</i> Engl.

Fonte: adaptada do site flora brasiliensis revisitada, data de acesso 03/09/2007.

atividade anti-neoplásica em camundongos (Arisawa, et al, 1983; Wani, et al 1978). *S. orinocensis* apresentou as substâncias orinocinólida e o simalikalactona que evidenciaram atividades contra o *Plasmodium falciparum* e o composto quassinóide com ação contra a *Leishmania donovani* (Muhammad, et al, 2004). *S. guianensis* foram identificados os quassinóides gulactona e simalikalactona D, que evidenciaram atividade antimalárica em testes *in vitro* (Cabral et al, 1993). Os quassinóides 6 α - tigloiloxichaparrinona e 6 α - tigloiloxichaparrina identificados em *S. cuspidata* foi verificada atividade antineoplásica (Polonsky et al, 1980).

Os compostos cedronolactonas, chaparrinona, chaparrina, glaucarubolona, glaucarubol, samaderina Z, guanepólida, ailaquassina A, poliandrol, cedronina e simalikalactone D fazem parte da composição química da *Simaba cedron* Planchon (Hitotsuyanagi et al, 2001; Ozeki et al, 1998; Moretti et al, 1994). A cedronina apresentou atividade contra o *Plasmodium vinkei*, porém apresentou um baixo índice terapêutico limitando assim seu uso terapêutico quando comparado com a cloroquina (Moretti et al, 1994). Os triterpenos: nilocitina, diidronilocitina, taraxerona e o alcalóide 9-metoxicantionona foram constatados em *S. polyphylla* Cav. (Saraiva, 2004).

Souza et al (2005) isolou as moléculas cedronina, chaparrinona e simarólida da *Simaba subcymosa*.

1.6 - *Simaba ferruginea* St. Hil

Simaba ferruginea St. Hil, popularmente conhecida como calunga, calunga ferruginea, ou fel da terra, com sinonímia científica de *Quassia ferruginea* D. Dietr., *Picrodendron calunga* Mart. Ex. Engl., *Sima bahiensis* Moric.

É uma arvoreta perenifóla, de 3 – 5 m de altura, pouco ramificada, nativa do cerrado seco do Brasil Central, desde Pernambuco até Bahia, Minas Gerais, Goiás e Mato Grosso. Folhas com 2-4 pares de folíolos, os quais são coriáceos, elípticos, ferrugíneo-pubescentes e nevados na face inferior, de 7-16 cm de comprimento; as flores são discretas, subsésseis, de cor amarela, dispostas em panículas terminais compostas e mais curtas que a folhagem. Os frutos são de cor marrom-esverdeados quando maduros (Lorenzi, Matos; 2002) (Fig. 2).



FIGURA 2 – *Simaba ferruginea* St. Hil – arvoreta florida e com fruto.
foto: Wander Miguel de Barros, fevereiro de 2004.

Em Mato Grosso sua casca tanto do tronco quanto do rizoma, é empregada pelos índios e não índios para o tratamento de dispepsia, febre, edema, cicatrização de feridas, úlceras gastro-duodenais, antidisentérica, dores reumáticas, machucaduras, e obesidade, principalmente na forma de decocto e chás (Lorenzi, 2002; Marcello, 2001; Somavilla, 1998; Souza, 1998; De La Cruz, 1997).

Peckolt, 1853; Moretti et al, 1994 relata a indicação do caule e das raízes da calunga para o combate da malária, febres, diurética, e digestiva.

Em um levantamento etnofarmacológico baseado em 3 dissertações de mestrado e 1 tese de doutorado defendidas do Curso de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, da Área de Etnobotânica do Instituto de Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Mato Grosso defendidas no período de 1997-1999, chegou-se ao número expressivo de 172 plantas utilizadas pelos moradores de diversas regiões do estado de Mato Grosso, para as diversas enfermidades. As 10 plantas mais citadas foram selecionadas do ranqueamento, as quais foram submetidas à pesquisa bibliográfica em bases de dados (NAPRALERT, UNIBLBI, LILACS, MEDLINE, EMBRAPA. Duke, Rain-Tree, Prossiga, Chemical Abstracts, Resumos de Eventos Científicos: Reunião Anual de Sociedades de Biologia Experimental – FESBE (1986-1998), Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, (1994-1998), Anais do Encontro de Iniciação Científica da UFMT – EICE (1994-1997) e Compêndios; Pio Corrêa, 1926; Pott-Pott, 1994; Guarim Neto, 1996; Lorenzi, 1998) de modo a eliminar aquelas já estudadas e demonstrou que sobre a *Simaba ferruginea* St Hil., não havia relatos acerca de sua composição química ou atividade farmacológica que ratificasse o uso popular (Barros, 1999; Marcello, 1999).

Estudos farmacológicos sobre a *Simaba ferruginea* St. Hil demonstraram a inibição do índice de úlcera induzida por indometacina nas doses de 20 e 50 mg/Kg com porcentagem de 75,5 % e 96,2 % respectivamente em relação ao grupo controle; a prevenção de surgimento de lesões gástricas induzidas por etanol nas doses de 50 e 100 mg/Kg com porcentagem de 87% e 90% respectivamente em relação ao grupo controle (Marcello et al, 2000).

Nos animais pré-tratados com *S. ferruginea* St Hil. nas doses de 20; 50 e 100 mg/kg reduziu-se a ação mucolítica do etanol; houve a diminuição do trânsito intestinal; a dose de 100 mg/kg houve a redução do tempo de sono barbitúrico em 26,5% em relação ao grupo controle (Marcello et al, 2002)

Quanto à avaliação da toxicidade aguda de *Simaba ferruginea* foi constatado que possui relativa toxicidade aguda oral em animais de laboratório, com a observação de morte de 1/3 dos animais testados; e a partir de 2 g/Kg verificou-se óbito de todos os animais. Já a toxicidade sub-crônica nas doses de 20 e 100 mg/Kg é indicada como ausente, pois não houve relato de alterações nos dados hematológicos, anatomohistológicos, perfil bioquímico nem no ganho de peso, no consumo de água nem de ração (Marcello et al, 2002).

A atividade antinoceptiva foi relatada nas frações alcaloídica e dos alcalóides cantinona e 4-Metoxi-Cantinona isolados de *Simaba ferruginea* no modelo de dor induzido por ácido acético; e no teste de formalina tanto para a fase neurogênica quanto na fase inflamatória, apenas a fração 4-metoxi-cantinona fora eficaz no modelo da placa quente (Freitas, 2005).

Noldin et al (2005) demonstrou que o extrato metanólico bruto administrado intraperitonealmente inibiu 95% o índice de ulceração com a dose de 20 mg/Kg em camundongos; entretanto o mesmo não aconteceu com as frações hexânicas e diclorometânica obtidas a partir do extrato bruto metanólico porém com administração oral.

A análise fitoquímica do rizoma evidenciou a presença de alcalóides enquanto que a das folhas foi constatada a presença de compostos fenólicos; e foram isolados os compostos cantin-6-ona, e 4 metoxicantin-6-ona dos rizomas e os compostos esteróide β sitosterol, quercetina-3- α -o-ramnosil, das folhas (Noldin, 2005).

Como base no que foi descrito acima se optou pelo estudo dos efeitos de extrato hidroetanólico (etanol 70%) dos rizomas de *Simaba ferruginea* St Hil, sobre a reprodução em fêmeas de ratas da linhagem Wistar devido aos seguintes motivos:

- é planta pertencente ao cerrado mato-grossense e utilizada pela população índia e não índia do estado de Mato Grosso;

- estudos farmacológicos de Marcello et al (2001), confirmam efeitos anti-ulceras gástricas, e Noldin (2005) evidenciou atividade anti-nocíptica;

- não existem estudos toxicológicos detalhados a respeito desta planta;

- estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a reprodução e o desenvolvimento da prole são etapas indispensáveis para o desenvolvimento de quaisquer fármacos;

- estudos da atividade motora e em labirinto em cruz elevado foram realizados em função dos indicativos de que o ciclo estral pode influenciar estes comportamentos em ratos e a uniformidade do grupo poderia ser um indicativo que as fêmeas estariam na mesma fase do ciclo.

2.1 - Objetivo Geral

Estudar os efeitos do extrato hidroalcoólico (etanol 70%) dos rizomas de *Simaba ferruginea* St. Hil. (calunga) (EHSF) em atividades comportamentais, desempenho reprodutivo de ratas adultas da linhagem Wistar, conseqüências para o desenvolvimento intra-uterino dos filhotes e determinar a DL₅₀ em camundongos *Mus musculus*.

2.2 - Objetivos Específicos

a) verificar os efeitos da administração prolongada (15 dias) de *Simaba ferruginea* St. Hil sobre o desempenho reprodutivo das fêmeas da geração F0, através dos seguintes parâmetros:

- avaliação do ciclo estral;
- verificação do acasalamento no estro;
- número de implantes;
- número de filhotes nascidos vivos;
- número de natimortos;
- número de centro de reabsorção fetal;

b) determinar a influência da *Simaba ferruginea* St. Hil sobre parâmetros anatômicos, fisiológicos e comportamentais das fêmeas adultas da geração F0 tais como:

- peso corporal durante a prenhez;
- peso relativo do útero, ovário, fígado, coração, pulmão, rins e baço;
- consumo de ração;

-
- consumo de água;
 - ingestão de água;
 - verificação da atividade motora e atividade no labirinto em cruz elevado;
- c) avaliar a concentração de proteínas séricas totais, glicose, uréia, aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT) de ratas tratadas durante dois ciclos estrais consecutivos.

3.1 - Animais

Os animais utilizados nos experimentos foram provenientes do Biotério Central, do UNIVAG – CENTRO UNIVERSITÁRIO, mantidos em gaiolas de propileno a $22 \pm 1^\circ\text{C}$, em ciclo claro-escuro de 12 h (7h - 19h), controlado por “timer” da marca Fox Lux , tendo acesso livre a água e ração Purina® (Labina).

- Ratos albinos (*Rattus norvegicus*), variedade Wistar, adultos, idade variando de 2 a 3 meses, machos e fêmeas pesando 180 - 280 g;

- Camundongos albinos (*Mus musculus*), variedade Swiss-Webster, adultos, machos e fêmeas pesando 25-35 g;

3.2 - Drogas, reagentes e corantes

Todas as substâncias utilizadas nos ensaios farmacológicos foram de pureza analítica, com exceção de Heparina sódica (Liquemine®), e Éter Etílico Comercial®, Solução de TURK.

Ácido acético glacial	SYNTH
Álcool etílico	MERCK
Álcool metílico	MERCK
Azul de Evans	FLUKA
Cloreto de sódio	INDEX
Clorofórmio	MERCK
Éter etílico comercial ®	TECHNION
Heparina sódica (Liquemine ®)	ROCHE
Solução de Turck	IMBRALAB

Tetracetato de etilenodiamina dissódico (EDTA dissódico)	SIGMA
Kits para dosagens sorológicas de proteínas séricas totais, glicose, uréia, AST e ALT	GOLD ANALISYS

3.3 - Equipamentos

Autoclave modelo vertical 103	FABBE
Balança analítica Precision Plus TP-200	OHAUS
Balança eletrônica de precisão modelo SM 200	CHYO
Balança eletrônica modelo 9091-1	TOLEDO
Bomba de vácuo TE- 058	TECNAL
Campo aberto de madeira	
Centrífuga Excelsa baby modelo 208N	FANEM
Cronômetro digital	
Destilador	FANEM
Espectrofotômetro spectronic Genesys	MILTON ROY
Estufa de secagem Retilínea	FANEM
Evaporador Rotativo MA 120	MARCONI
Labirinto em cruz elevado de madeira	
Lupa Esterioscópica TYP 103 WR	CHYO
Microscópio óptico STUDAR LAB.	NUKON
Moinho	FANEM
Paquímetro	
Scanner	hp scanjet 2400

4 - Material botânico

4.1 - Área de Coleta

Como mostra a Figura 3, a área de coleta está situada na Baixada Cuiabana, no Município de Santo Antonio do Leverger - MT, entre 20 e 30 km ao sul de Cuiabá, nas margens do rio Cuiabá e ao norte do Pantanal Mato-grossense, com localidade na altitude: 141 m; latitude: 15° 47' 11" S; longitude: 56° 04' 47" W. Seu clima apresenta duas estações bem definidas, uma chuvosa (outubro a março), e outra seca (abril a setembro). As precipitações médias anuais ficam em torno dos 1500 a 1700 mm e as médias anuais de temperatura são elevadas aproximadamente 35° C. A formação vegetal predominante é o cerrado (desde campo limpo até cerradão), apresentando floresta decídua na encosta dos morros e floresta de galeria ao longo dos rios, além de, em alguns trechos, vegetação típica de áreas alagadas. As principais atividades econômicas são a agricultura familiar, a pesca, a fabricação de farinha de mandioca para auto-consumo e comercialização. Além disso, atividades ligadas ao turismo começam a ser implementadas. Nos anos recentes, as influências externas vêm se tornando marcantes, aprofundadas pela implantação de infra-estrutura moderna, que permite a rápida penetração na área da ideologia urbano-industrial (Amorozo, 2002).

4.2 - Coleta e identificação das plantas medicinais

A planta utilizada neste trabalho foi coletada pelo doutorando em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, Wander Miguel de

Barros, e pelo Técnico de Laboratório Ivan da Costa Lopes, do Departamento de Botânica e Ecologia (BOTEÇO), do Instituto de Biociências (IB), da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

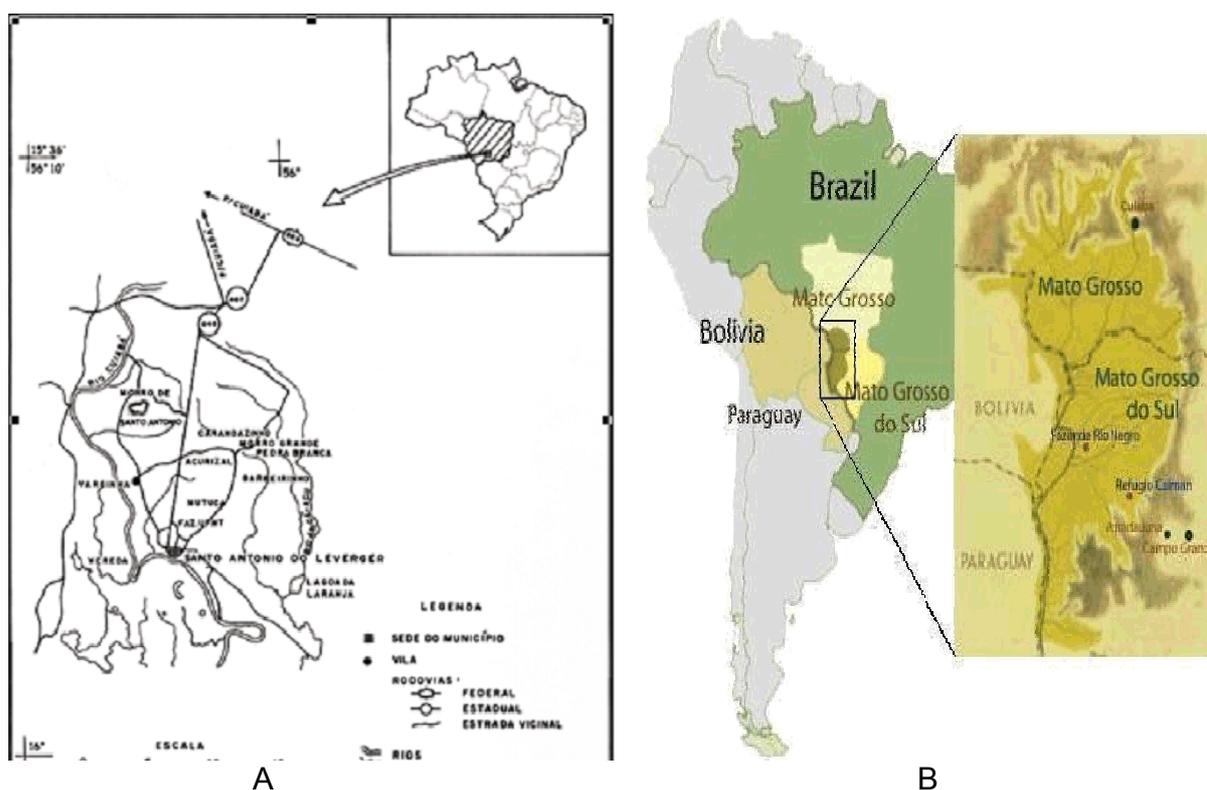


FIGURA 03 – A: mapa da localização do município de Santo Antônio do Leverger-MT, local da coleta da *Simaba ferruginea*. B: localização em relação a América do Sul. Fonte: Amaro, 2002.

A identificação taxonômica foi realizada pelos Prof. Dr. Germano Guarim Neto, do BOTEÇO (IB), da UFMT. Amostras testemunhas do material florífero e herborizado encontram-se depositadas no Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso, (exsicata n° 22591).

A coleta foi realizada no dia 14/02/2004, em Santo Antônio do Leverger - MT, situada a 30 Km ao sul de Cuiabá, na Fazenda Experimental da UFMT; altitude: 141 m; latitude: 15° 47' 11" S; longitude: 56° 04' 47" W.

Foram coletados folhas, caules para a montagem da exsicata e rizomas (em maior quantidade) como detalha a Figura 4.

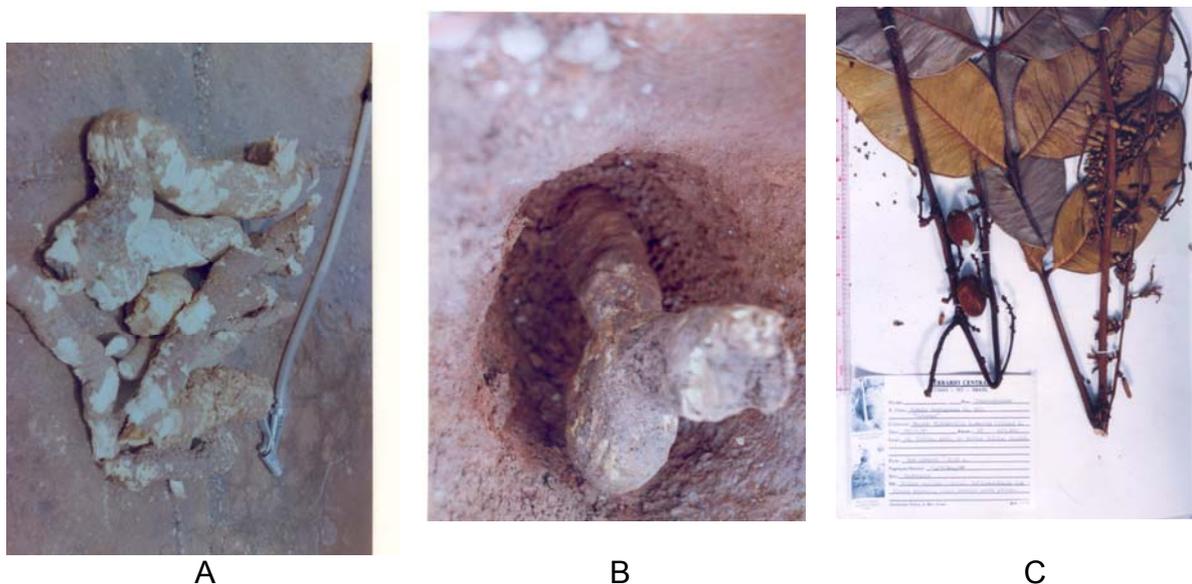


FIGURA 4 -

Simaba ferruginea St. Hil (Simaroubaceae)

Nome popular: Calunga

Local de coleta: Santo Antônio do Leverger – MT

Coletadores: Ivan da Costa Lopes e Wander Miguel de Barros

Data da coleta: 14/02/2004

Exsicata nº: 22.591

Identificação: Prof. Dr. Germano Guarim Neto

Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso

A – o rizoma sendo limpo; B – local da coleta; e C – exsicata.

Fonte: Wander Miguel de Barros, 2004.

4.3 - Preparo do Extrato

O EHSF foi preparado no Laboratório de Farmacognosia do UNIVAG – Centro Universitário, sob a supervisão do Profa. Dra. Maria Luzinete Alves Vanzeler, da Área de Farmacologia do Departamento de Ciências Básicas em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UFMT.

Os rizomas de *Simaba ferruginea* ST Hil foram limpos, secos à temperatura ambiente e triturados em moinho elétrico (tamis n° 1, com 5 mm de diâmetro). Os pós resultantes foram pesados e macerados em solução hidroetanólica a 70% (V/V), na proporção de 1:3 (p/v), por 7 dias. Após esse período, os macerados foram filtrados em papel de filtro (n°170g). O filtrado hidroetanólico foi submetido à rotoevaporação, a $45^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$, sob pressão reduzida (625 mmHg), até obtenção do extrato fluído. Esse foi posto em estufa, 45°C , até a completa eliminação do solvente. No momento de uso, o extrato foi dissolvido em veículo inerte para a concentração desejada (Oliveira, 2003; Mota, 2002; Barros, 2001; Trevisan, 2001; Sartori, 1999; Lima, 1998).

4.4- Determinação do peso seco do extrato bruto da planta

Três alíquotas de 100 mg do extrato foram retiradas e colocadas em 3 frasco-ampolas de 5 ml, previamente tarados, secos em estufa a aproximadamente 60°C , por 6 – 8 dias e pesadas sucessivamente em balança analítica, até obtenção de peso constante. As concentrações dos extratos brutos, expressas em mg %, foram obtidas pela média aritmética dos três últimos pesos.

4.5 - Determinação do rendimento de extrativos

A determinação do rendimento (%) de cada extrato bruto foi feita utilizando-se a fórmula:

$$R (\%) = \text{Peso seco (g/g)} \times \text{quantidade de extrato obtido(g)} \times 100$$

Quantidade total de pó utilizado (g)

Na Tabela 2 verifica-se respectivamente o peso seco (73%) e rendimento (7%) do EHSF (Oliveira, 2003; Mota, 2002; Barros, 2001; Trevisan, 2001; Sartori, 1999; Lima, 1998).

TABELA 2 – Peso seco e rendimento para o Extrato hidoretanólico de *Simaba ferruginea* St. Hil.

Extrato Hidroetanólico	Peso seco (mg %)	Rendimento %
<i>Simaba ferruginea</i> St Hil	73	7

4.6 - Procedimentos Experimentais

4.6.1 - Teste Hipocrático

Foram utilizados 3 camundongos machos, 25-30g, que receberam através de gavagem orogástrica o extrato hidro-etanólico da planta (50 a 4000 mg/kg). Um animal controle foi utilizado para cada dose, recebendo água destilada em um volume de 0,1 ml/10g de peso corporal (p.c.). Todos os animais foram observados individualmente em gaiolas apropriadas, após a administração dos extratos nos tempos de 0; 5; 10; 15 e 30 min; 1; 2; 4 e 8 h e, uma vez, a cada dia, por uma semana. Os resultados das observações comportamentais gerais foram anotados em tabela adaptada dos trabalhos de Malone (1977, 1983).

4.6.2 - Toxicidade aguda - Dose letal - 50 % (DL₅₀)

Para determinação da DL₅₀ utilizou-se o método de Miller, Tainter (1944). Doses crescentes (500, 1000, 2000, 3000 e 4.000 mg/kg) do EHSF foram administradas oralmente em grupos de 10 camundongos (5 machos e 5 fêmeas) cada, pesando 25 - 30 g. Decorridas 24 h, foi contado o número de animais mortos e expressos em termos percentuais, por sua vez transformados em probitos e plotados na ordenada contra o logaritmo das doses nas abscissas. A DL₅₀ foi calculada por extrapolação, através da reta de regressão, do valor de probito igual a 5,0 no eixo das doses. O erro padrão da média (EPM) foi calculado utilizando-se a fórmula: $EPM = 2 S/\sqrt{2N}$, onde 2 S representam a diferença entre os probitos 4,0 e 6,0 (16 e 84 %, respectivamente) e N, o total de animais dos grupos compreendidos entre os probitos 3,5 e 6,5 (6,7 e 93,3 %, respectivamente).

4.6.3 - Atividade motora em campo aberto

Atividade motora espontânea em campo aberto foi monitorada durante cinco minutos (Guaraldo et al, 2000; Naselo et al, 1998). Foram utilizadas 12 a 15 ratas (fêmeas), 220- 250g, que receberam através de gavagem orogástrica com os extratos hidroetanólicos a 70 % do EHSF (50 e 100 mg/Kg), por 0,5 h; 1h; 15 dias antes do teste (última administração no momento do teste), um grupo controle foi utilizado, recebendo água destilada num volume de 0,1 ml/10g de peso corporal (p.c.).

O aparelho é uma arena circular composta por piso de madeira com 99 cm de diâmetro, circundada por parede com 30 cm de altura, ambos feitos de madeira,

pintados da cor branca. O piso é dividido em 33 partes, usando círculos e segmentos radiais. O aparelho foi colocado em ambiente silencioso. Antes de introduzir cada animal a arena foi limpa com uma solução de etanol a 5%, para eliminar a possibilidade de alterações devido a odores deixados pelos animais anteriormente testados.

No início de cada teste o animal foi individualmente colocado no centro da arena e os seguintes parâmetros foram registrados:

- Locomoção total: número de vezes que o animal pisa cada unidade corresponde ao ato do animal penetrar com as quatro patas, em uma das divisões do chão da arena;
- Frequência de levantar (“reaning”): corresponde à postura do animal apoiado nas patas posteriores, com o tronco perpendicular ao chão tendo a cabeça voltada para cima, podendo tocar ou não com as patas anteriores, as paredes do campo aberto.

4.6.3 - Labirinto em cruz elevado

Teste realizado imediatamente após o teste de campo aberto.

Baseia-se no modelo proposto por Pellow et al (1985) para ratos e validado por Lister (1987) para camundongos. É baseado na aversão natural dos roedores a espaços abertos, que se contrapõe ao seu interesse em explorar o ambiente. Através do paradigma medo-exploração, permite avaliar ansiedade.

O aparato consiste de um labirinto em forma de cruz de madeira que é colocado 50 cm do solo. Compreende dois braços opostos abertos, de 50 x 10 cm, que cruzam

em ngulo reto com dois braços fechados, de mesmas dimensões, cercados por paredes de 40 cm de altura, sem cobertura. Para evitar quedas, os braços abertos têm uma borda de 0,5 cm de altura. Os braços abertos e fechados são conectados por uma plataforma central de 10 x 10 cm.

O aparelho foi colocado em ambiente calmo. Cada animal foi colocado na plataforma central de frente para um braço aberto. Foram registrados durante cinco minutos:

- Número total de entradas (em qualquer braço);
- Número de entrada em braço aberto e braço fechado;
- Porcentagem de entradas em braço aberto: é calculada dividindo-se a frequência de entradas em braço aberto pelo total de entradas multiplicando-se por 100;
- Tempo despendido em braços abertos e fechados;

4.6.4 - Avaliação dos Eeeitos do extrato hidroetanólico de *Simaba ferruginea* ST Hil. no ciclo estral de ratas.

Para este procedimento foram selecionadas ratas de aproximadamente 2 meses de idade, virgens, sadias e ciclando normalmente por três ciclos consecutivos, foram randomicamente divididas em 3 grupos e tratadas por 15 dias ou por 30 dias com EHSF nas doses de 50 e 100 mg/kg ou água destilada por gavagem orogástrica.

O ciclo foi acompanhado através de observações microscópicas diárias do lavado vaginal conforme Ham, 1967. Os esfregaços foram feitos sempre pela manhã 10h à 12h, através da aplicação de 0,5 ml de solução de NaCl 0,9% na vagina, com uma pipeta de plástico de 1ml, seguida de aspiração do lavado. O material pipetado era

depositado sobre uma lâmina e levado ao microscópio ótico (NYKON) e observados as fases do ciclo estral, segundo Barrow (1990), Hankness E Wagner (1993): a) diestro – presença de leucócitos e/ou muco; b) proestro – presença de células epiteliais nucleadas; c) estro - no início do estro – muitas células epiteliais cornificadas e algumas células nucleadas e no final do estro – muitas células epiteliais cornificadas juntas; d) meta-estro – presença de células cornificadas e leucócitos em abundância.

O peso corporal foi acompanhado periodicamente e a coleta do soro para análise de alguns parâmetros bioquímicos para posterior análise.

4.6.5 - Avaliação dos efeitos do extrato hidroetanólico de *Simaba ferruginea* ST Hil. sobre a fertilidade e desempenho reprodutivos das fêmeas.

Ratas de aproximadamente 2 meses e meio de idade e ciclando normalmente por 3 ciclos consecutivos foram colocadas para acasalar com machos sexualmente ativos, em gaiola de polipropileno 40x50x20 cm no esquema 1:3 (1 macho para 3 fêmeas). O lavado vaginal foi examinado diariamente por microscopia ótica até o aparecimento de espermatozóide ou tampão mucoso na abertura vaginal, esta constatação delimitava o primeiro dia da gestação, conforme protocolo de Brito (1994).

As fêmeas prenhes foram aleatoriamente divididas em 3 grupos e tratadas com as doses de 50 e 100 mg/kg ou água destilada por gavagem, seguindo protocolos diferentes:

GRUPO A

As fêmeas foram pré – tratadas por 15 dias com EHSF nas doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg, com seu ciclo estral acompanhado diariamente, e no 15º dia foram acasaladas com ratos machos, com a finalidade de verificar o efeito contraceptivo. No 10º dia de prenhez dia foram sacrificadas com éter e feita a laparotomia exploratória, pesados o útero gravídico e ovários, contados o números de fetos e verificados a presença ou não de reabsorção fetal com o auxílio de um scanner para ampliação da imagem e visualização da imagem (OLIVEIRA, 2003).

GRUPO B

As fêmeas foram tratadas e pesadas do 1º ao 6º dia de gestação (período em que ocorre a implantação). No 10º dia foram sacrificadas com éter e feita a laparotomia exploratória, pesados o útero gravídico e ovários, contados o números de fetos e verificada a presença ou não de reabsorção fetal.

GRUPO C

As fêmeas foram tratadas e pesadas do 8º ao 16º dia de gestação (fase embrionária da organogenese). No 20º dia foram sacrificadas com éter e feita a laparotomia exploratória, pesados o útero gravídico e ovários, contados o números de fetos e verificada a presença ou não de reabsorção fetal.

GRUPO D

As fêmeas foram tratadas e pesadas do 15° ao 20° dia de gestação. No 21° dia foram sacrificadas com éter e feita a laparotomia exploratória, pesados o útero gravídico e ovários, contados o números de fetos e verificada a presença ou não de reabsorção fetal, e examinados para a verificação de más- formações na anatomia externa.

GRUPO E

As fêmeas foram tratadas e pesadas do 8° ao 16° dia de gestação. Estas fêmeas foram mantidas em grupo até o 18° dia de gestação, após foram colocadas em gaiolas individuais até o parto.

4.7 - Análises estatísticas

Os resultados dos testes paramétricos envolvendo variáveis contínuas foram expressos em e Média \pm Erro Padrão Médio ($\bar{x} \pm$ EPM) nas Tabelas e Figuras.

Para comparação múltipla dos dados paramétricos foi utilizada a análise de variância (ANOVA) uma via (um fator como variável independente), seguida do teste de pós Teste de Dunett ou teste de Student-Newman-Keuls, que compara apenas o grupo tratado com o controle.

Para análise estatística foi utilizado software Grahpad Instat, versão 2.01. As Figuras e Tabelas foram confeccionadas utilizando-se o programa Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 1999).

Em todas as análises estatísticas, considerou-se o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ($p < 0,05$). Os asteriscos (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$) serviram para caracterizar o grau de significância estatística (Snedecor, 1963).

5.1 - Efeitos comportamentais e tóxicos do EHSF mediante teste hipocrático em camundongos

Pode ser observado na Tabela 3 que o EHSF coletado em Santo Antônio do Leverger em 14/02/2004, provocou nas primeiras horas de observação, as seguintes alterações nos camundongos, de acordo com as doses administradas:

a) a dose de 50 mg/Kg aumentou a motilidade nos 3 animais observados, não tendo efeitos sobre os outros parâmetros observados; b) a dose de 100 mg/Kg aumentou a motilidade em todos animais, aumentou a sensibilidade da cauda em 2 animais e provocou reação de fuga e cauda em straub em 1 animal; c) a dose de 500 mg/Kg provocou aumento da motilidade, reação de fuga; e cauda em straub em todos os animais; aumento da sensibilidade da cauda em 2 animais e levou à morte 1 animal; d) a dose de 1000 mg/Kg apresentou aumento da motilidade, reação de fuga, aumento da sensibilidade da cauda, cauda em straub em todos animais e apenas a morte de 1 animal; e) todos os animais testados com as doses de 2000 e 4000 mg/Kg, além de levarem os animais a apresentarem os comportamentos descritos com as doses menores, provocaram a mortalidade total do grupo em menos de 48 horas.

TABELA 3 - Efeitos da administração oral do EHSF, coletado no município de Santo Antônio do Leverger em fevereiro de 2004, sobre as atividades comportamentais gerais e toxicidade em camundongos.

Atividades Comportamentais e Fisiológicas	Doses (3 animais por grupo)						
	0 mg/Kg	50 mg/kg	100 mg/Kg	500 mg/kg	1000 mg/kg	2000 mg/kg	4000 mg/kg
Aumento de motilidade	0/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Reação de fuga	0/3	0/3	1/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Aumento da sensibilidade da cauda	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
Cauda em straub	0/3	0/3	1/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Morte	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	3/3	3/3

5.2 - Toxicidade aguda (DL₅₀) do EHSF

A determinação da DL₅₀ foi realizada pela administração oral de EHSF (500, 1000, 2000, 3000 e 4000 mg/kg) em camundongos. A administração oral aguda do EHSF na dose de 4000mg/kg resultou em morte de todos os animais em 12 h, enquanto na dose de 500 mg/kg todos permaneceram vivos (Tab. 4).

TABELA 4 – Dose Letal Mediana 50 (DL₅₀) do extrato hidroetanólico de *S. ferruginea* St. Hil. em camundongos.

Doses (mg/kg.)	Números de animais	Mortos (n)	Vivos (n)	Mortos (%)	% Mortos Corrigida	Probitos
500	10	0	10	0	2,5	3,03
1.000	10	4	6	40	40	5,00
2.000	10	7	3	70	70	5,52
3.000	10	8	2	80	80	5,84
4.000	10	10	0	100	97,5	6,97

DL₅₀ =1.800

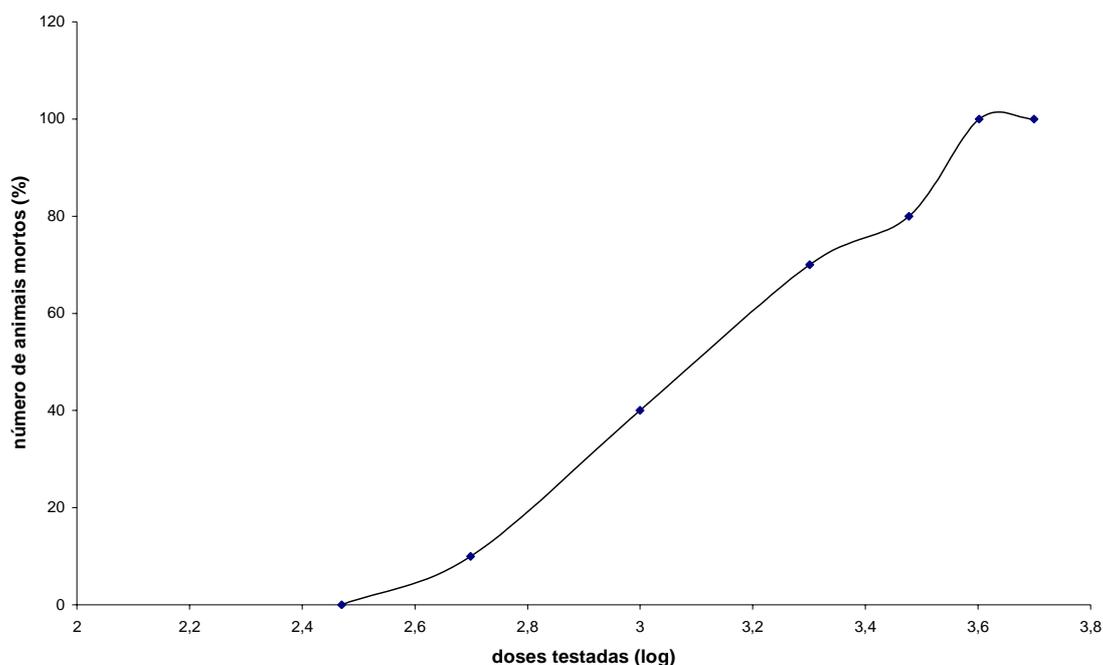


FIGURA 5 – Efeito da administração oral de água destilada ou EHSF (500, 1000, 3000 e 4000 mg/kg) no teste de dose letal ₅₀.

5.3 - Avaliação do EHSF sobre atividade motora de ratas em campo aberto

a) avaliação quando os animais foram tratados 30 minutos antes do teste

A Fig. 6 ilustra um aumento da locomoção observado no campo aberto nas doses de 50mg/kg ($89,8 \pm 11,7$); 100mg/kg ($88,8 \pm 9,7$) e 500 mg/kg ($75,4 \pm 3,6$) em relação ao veículo ($60,3 \pm 8,0$) $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA, seguido de Dunett. Porém não houve alteração no parâmetro levantar; destes mesmos animais, $p > 0,05$, teste ANOVA (Fig. 7).

b) avaliação quando os animais foram tratados 1 hora antes do teste

O tratamento agudo com EHSF administrado 1 hora antes do teste com 50, 100 e 500 mg/kg ou veículo não provocou diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros locomoção e levantar no teste de campo aberto (Fig. 8 e Fig. 9).

c) avaliação quando os animais foram tratados 15 dias antes do teste

O tratamento com EHSF por 15 dias antes do teste com 50 e 100 mg/kg ou veículo não provocou diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros locomoção e levantar no teste de campo aberto (Fig. 10 e Fig. 11).

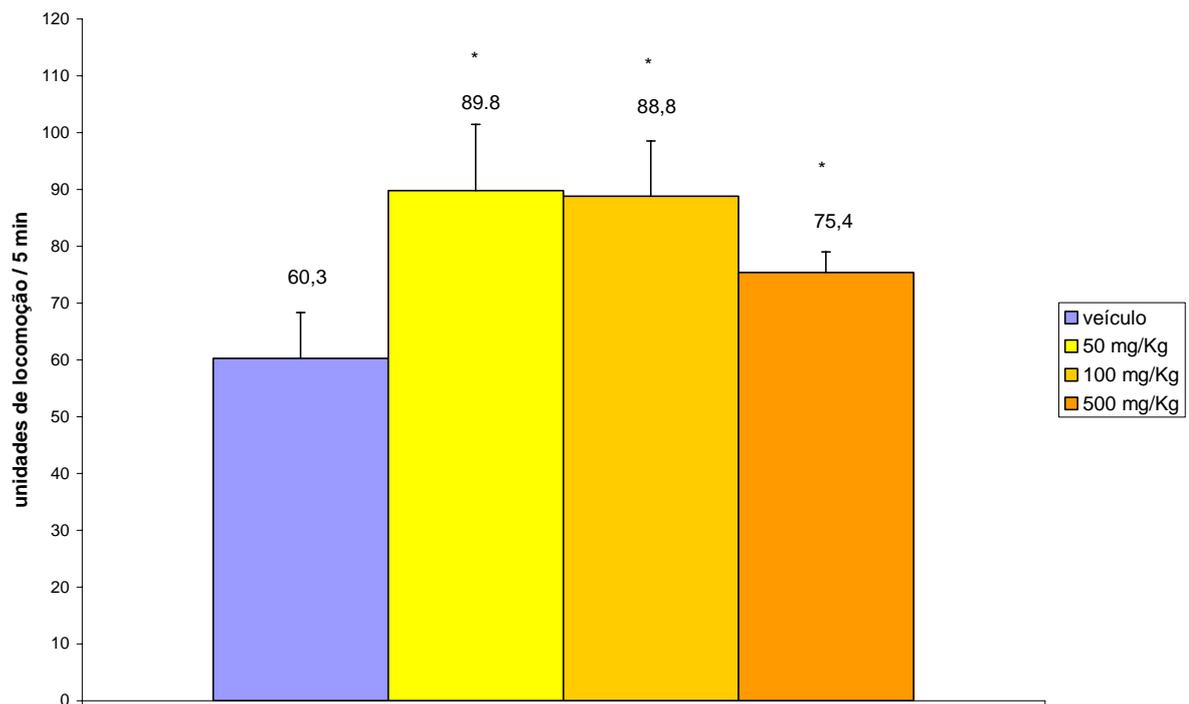


FIGURA 6 - Efeito da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (30 min antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto. Teste Anova, seguido de Dunnett. Média \pm Erro Padrão.

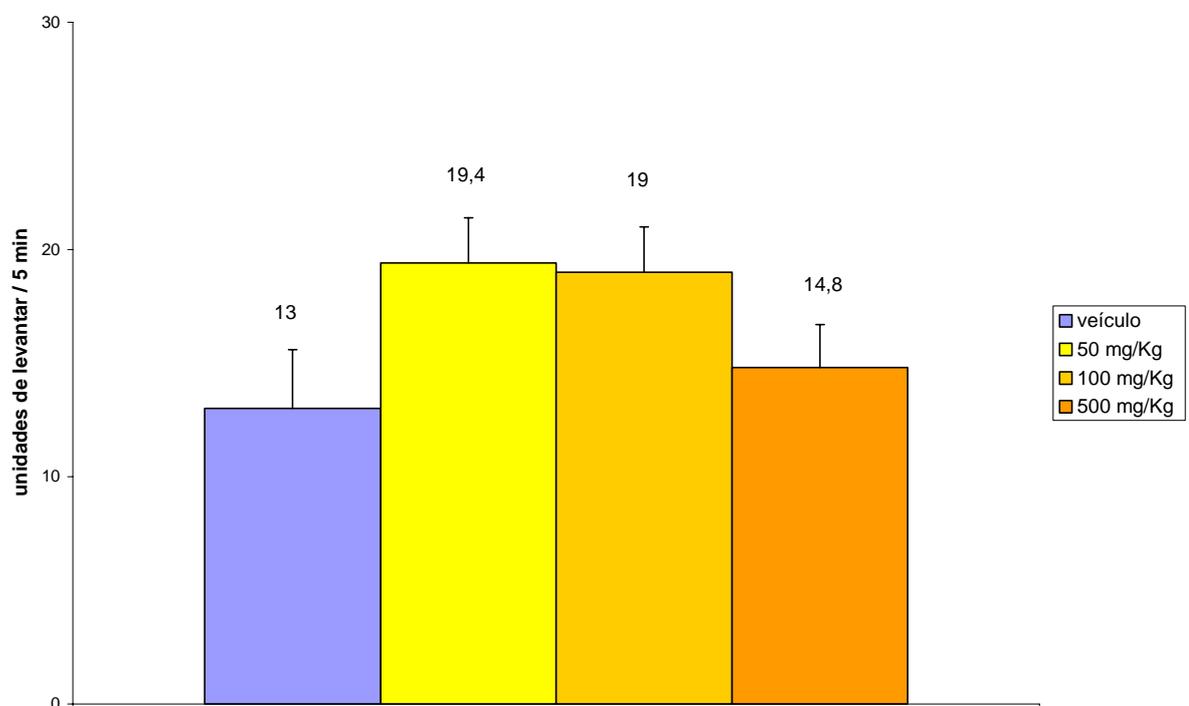


FIGURA 7 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (30 min antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto. Teste Anova. Média \pm Erro Padrão.

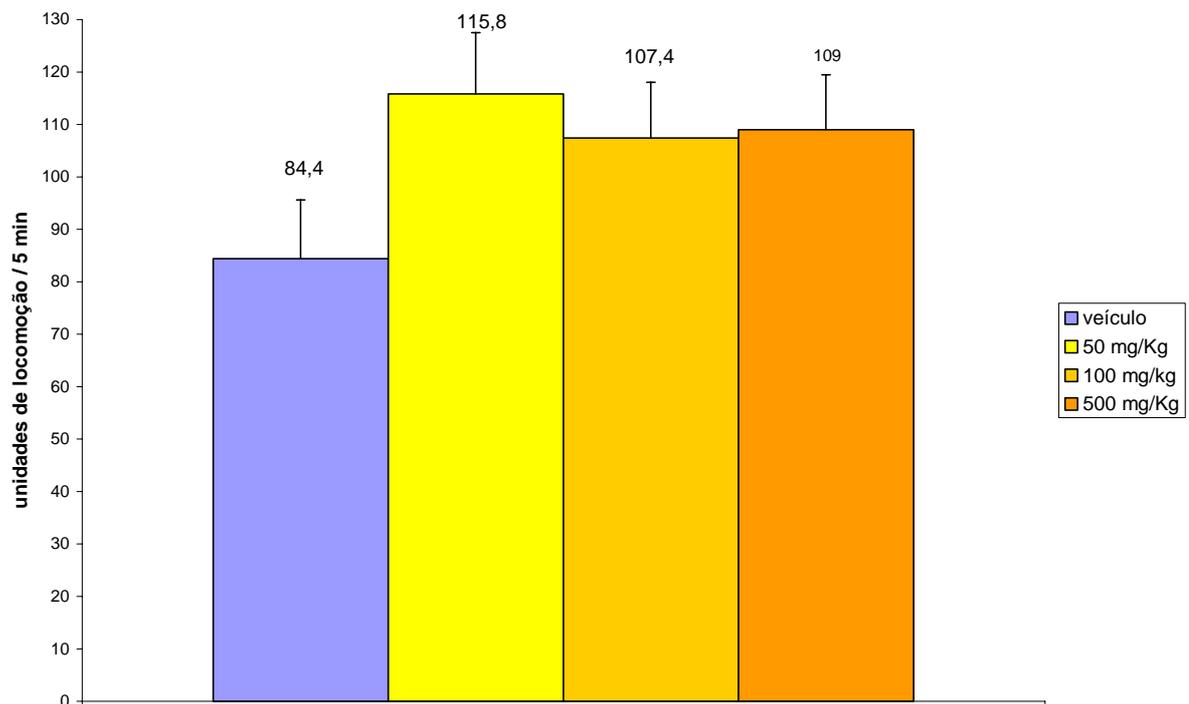


FIGURA 8 – Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (1 h antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto. Teste Anova. Média \pm Erro Padrão.

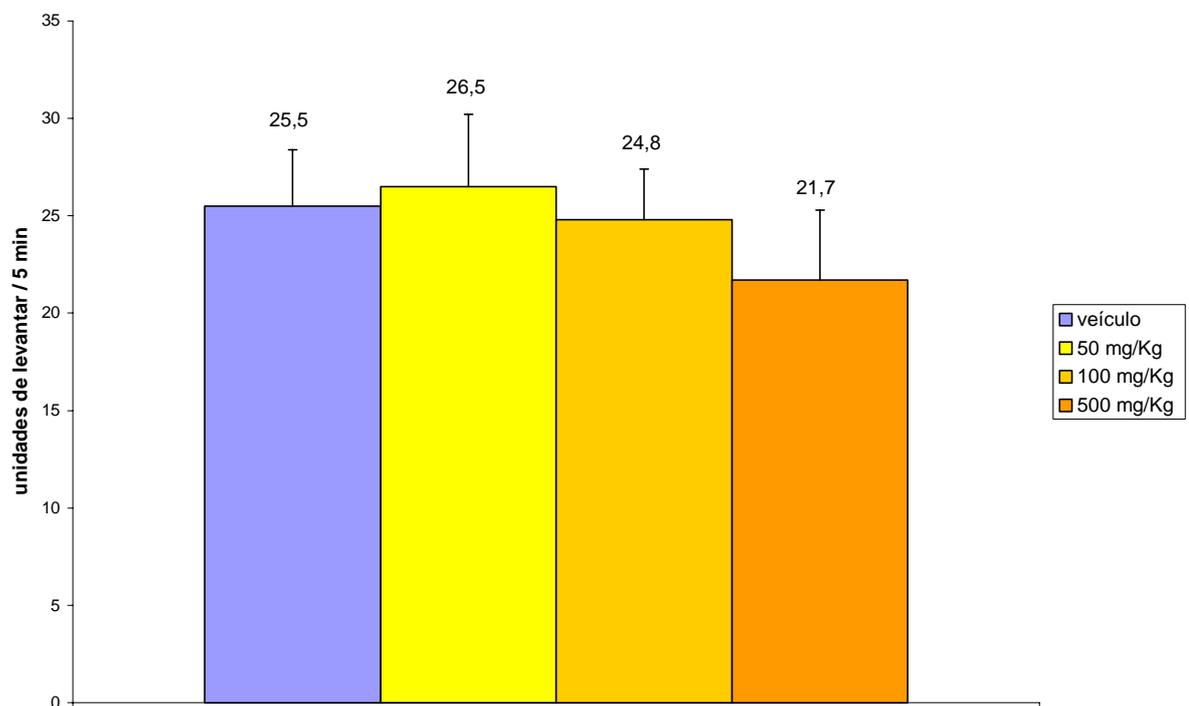


FIGURA 9 – Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (1 h antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto. Teste Anova. Média \pm Erro Padrão.

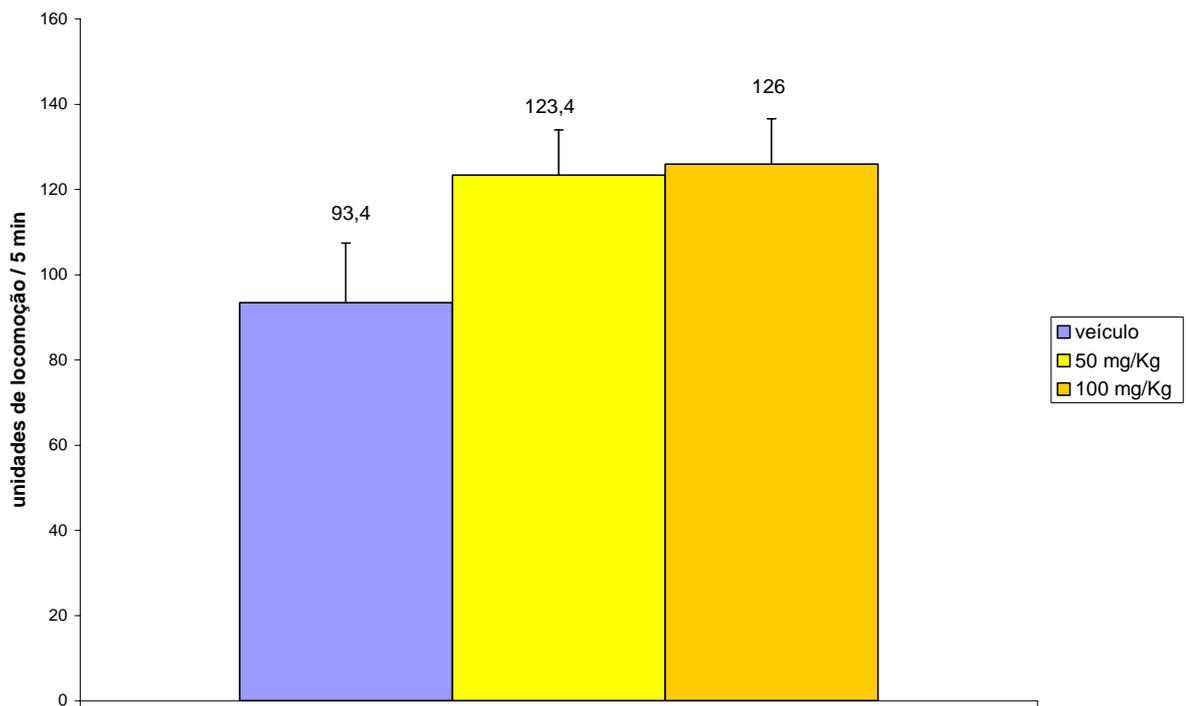


FIGURA 10 – Efeitos da administração oral de EHSF (50, e 100 mg/kg) ou água destilada (15 dias antes do Teste) sobre a média de locomoção total em campo aberto. Teste Anova. Média \pm Erro Padrão.

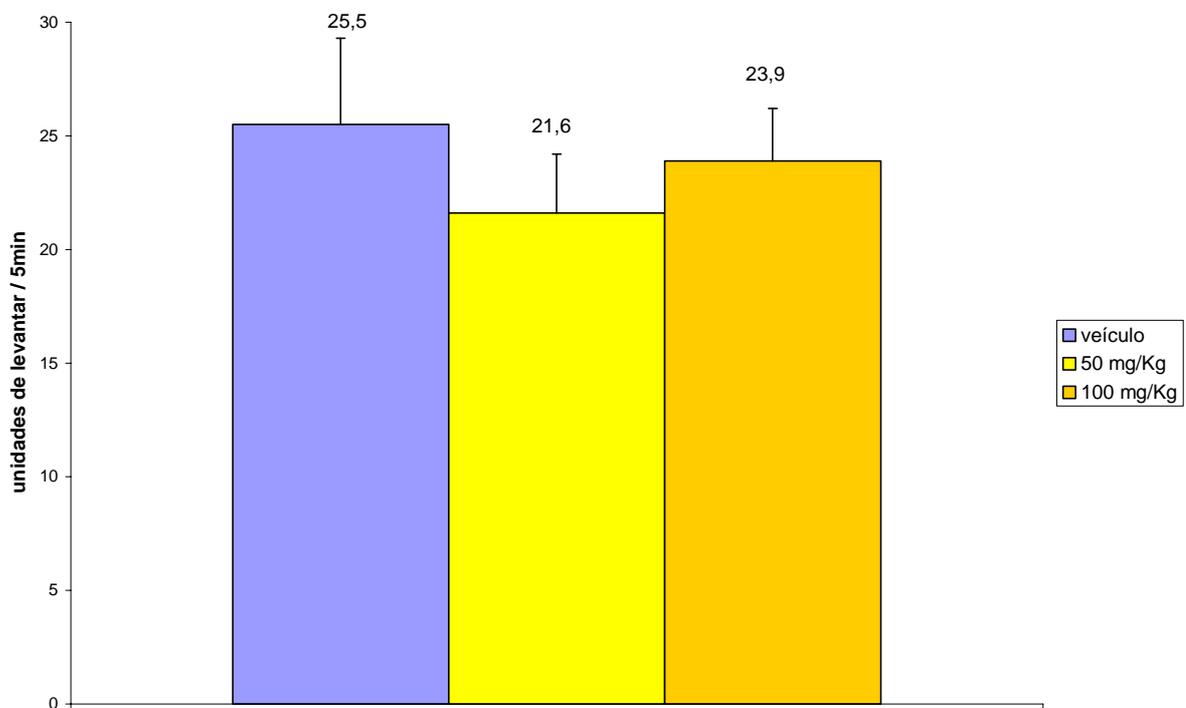


FIGURA 11 – Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada (15 dias antes do Teste) sobre a média de levantar em campo aberto. Teste Anova. Média \pm Erro Padrão.

5.4 - Avaliação da atividade de ratos tratados com EHSF em labirinto em cruz elevado

a) avaliação dos números de entradas nos braços abertos e fechados quando os animais foram tratados 30 minutos antes das observações

O teste de ANOVA seguido de Dunnett mostrou aumento do número de entradas nos braços abertos do LCE ($p < 0,05$) nas doses de: 50mg/kg ($58,3 \pm 3,8$); 100mg/kg ($50,1 \pm 2,7$) e 500 mg/kg ($58,7 \pm 3,6$) em relação ao veículo ($36,5 \pm 7,3$) $p > 0,05$ e redução de entradas nos braços fechados nas doses de: 50mg/kg ($41,6 \pm 3,8$); 100mg/kg ($57,6 \pm 5,7$) e 500 mg/kg ($41,3 \pm 3,6$) em relação ao veículo ($63,4 \pm 7,2$) ($p < 0,05$). Quanto ao tempo de permanência nos braços abertos ou fechados, não houve diferenças estatisticamente significantes (Fig. 12 e Fig. 13).

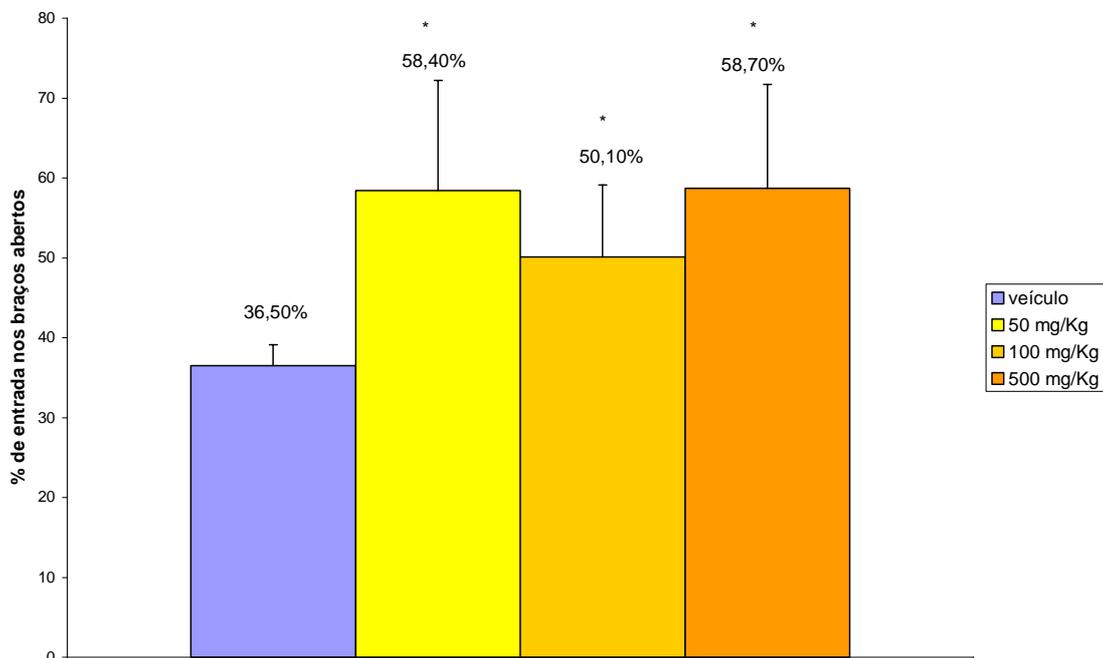


FIGURA 12-Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 30 min antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova seguido de Dunett. Dados em Média \pm Erro Padrão. * $p < 0,05$

b) avaliação do número de entradas nos braços abertos e fechados quando os animais foram tratados 1 hora antes das observações

O tratamento agudo com EHSF foi administrado 1 hora antes do teste com 50, 100 e 500 mg/kg ou veículo não provocou diferenças estatisticamente significantes no número de entradas nos braços abertos nem nos braços fechados no labirinto em cruz elevado ($p > 0,05$). (Fig. 14 e Fig. 15).

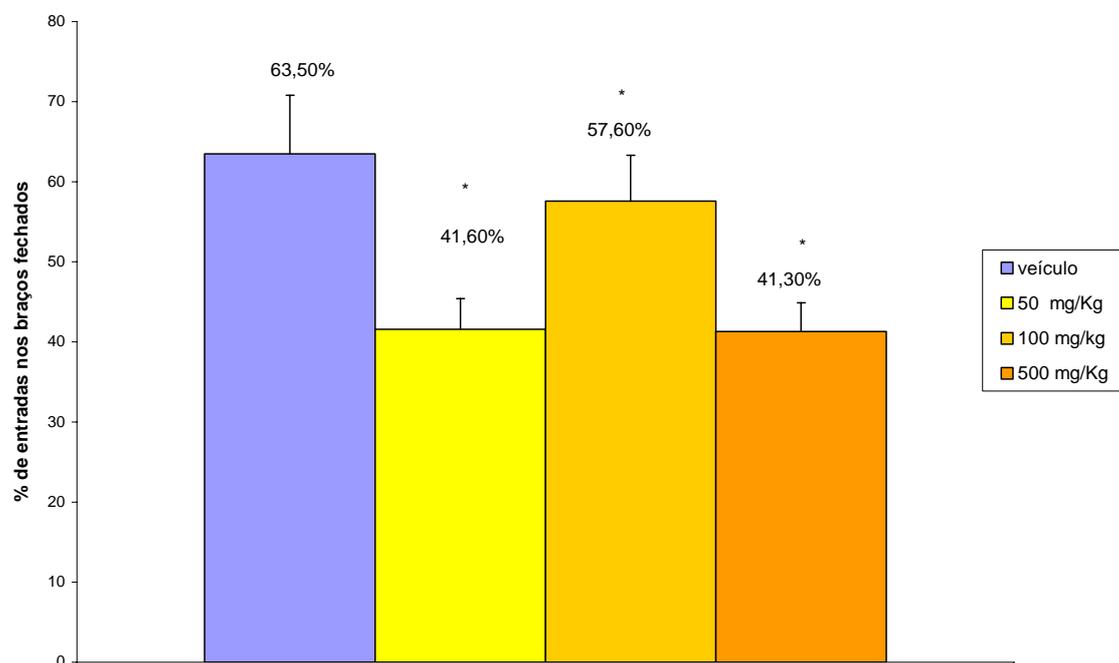


FIGURA 13 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 30 min antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova seguido de Dunnett. Dados em Média \pm Erro Padrão. * $p < 0,05$.

c) avaliação do número de entradas nos braços abertos e fechados quando os animais foram tratados por 15 dias antes das observações

O tratamento prolongado com EHSF administrado por 15 dias consecutivos antes do teste com 50 e 100 mg/kg ou veículo não provocou diferenças estatisticamente significantes, no número de entradas nos braços abertos e fechados do teste de labirinto em cruz elevado $p > (0,05)$ para o teste de ANOVA

(Fig. 16 e Fig. 17). Porém os animais tratados com a maior dose de 500 mg/kg não resistiram ao tratamento morrendo todos entre o 3^o ao 7^o do mesmo.

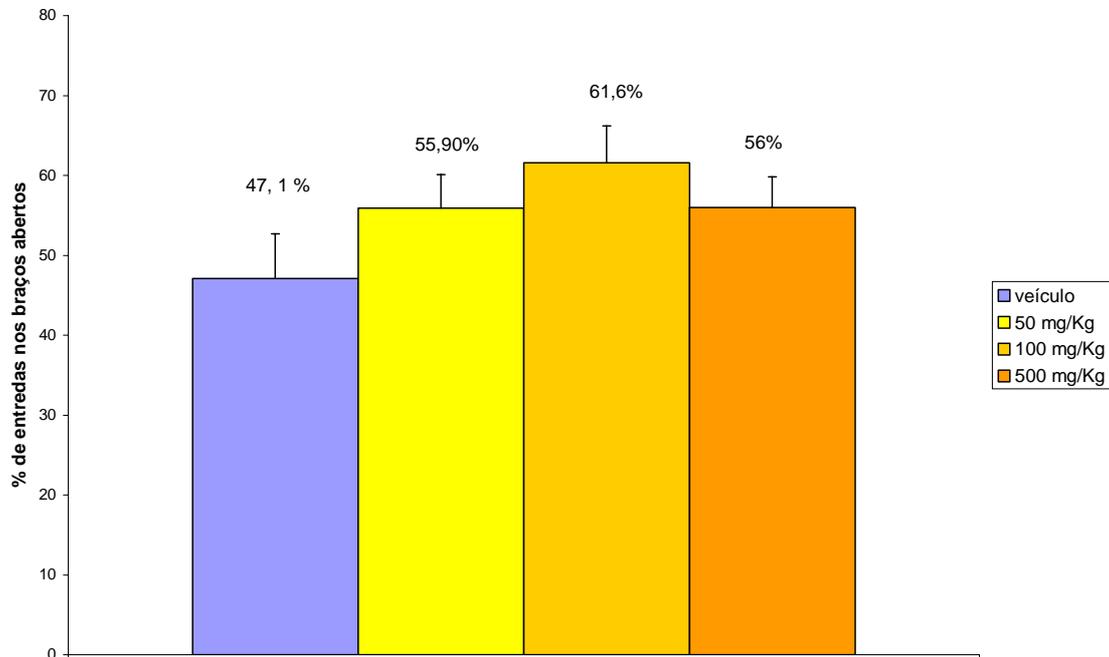


FIGURA 14 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 1 h antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova. Dados em Média \pm Erro Padrão.

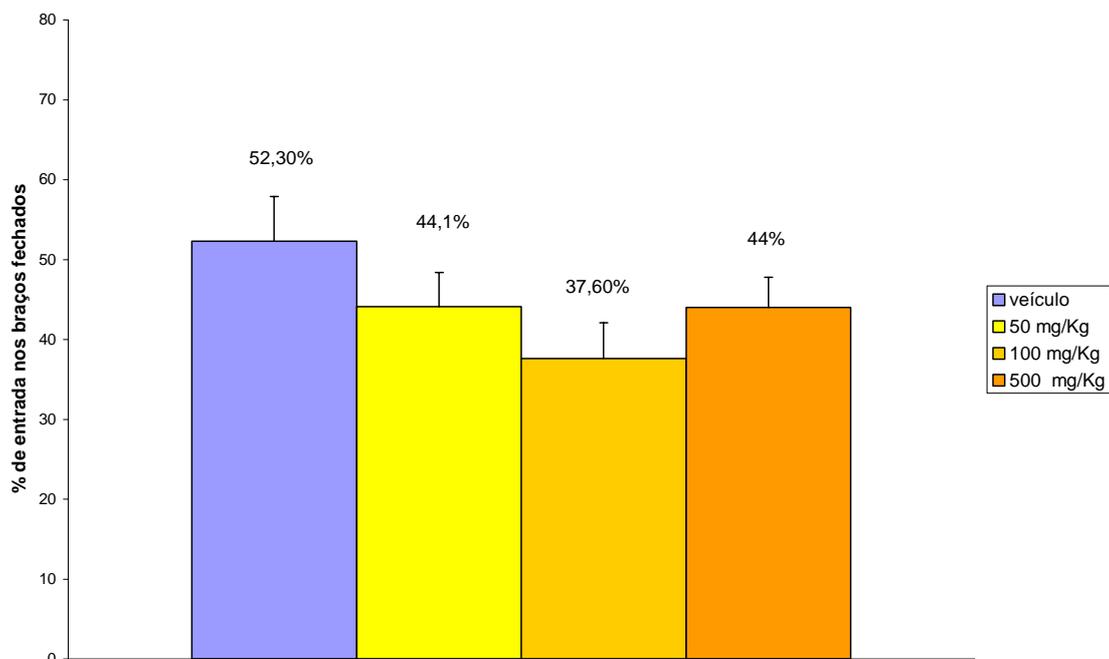


FIGURA 15 - Efeitos da administração oral de EHSF (50, 100 e 500 mg/kg) ou água destilada 1 h antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova. Dados em Média \pm Erro Padrão.

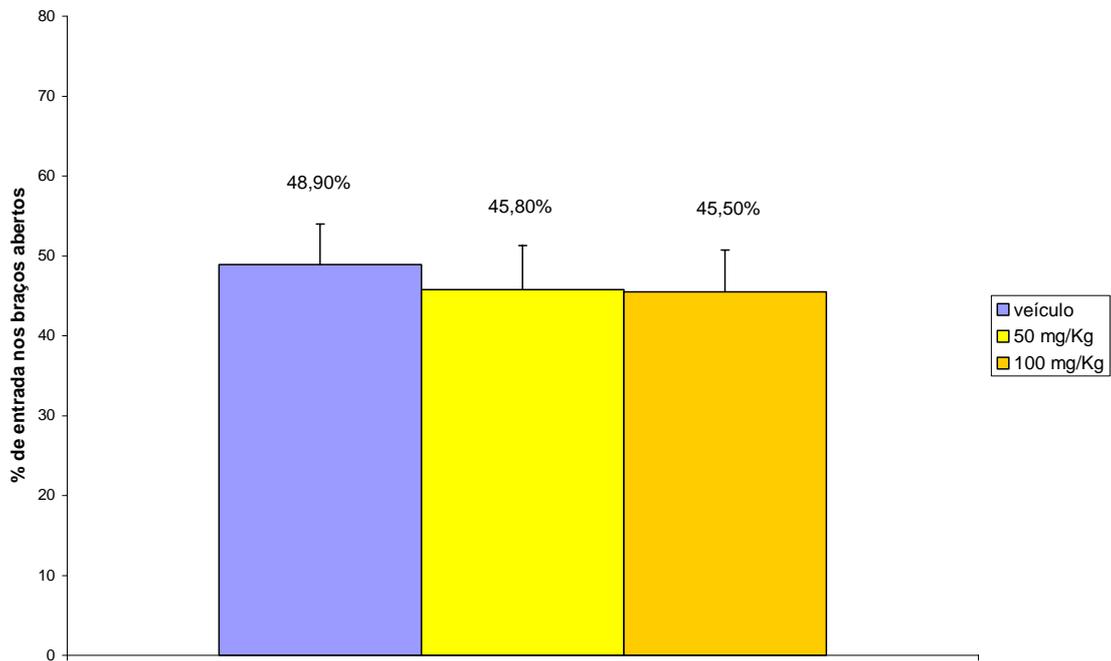


FIGURA 16 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada 15 dias antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova. Dados em Média \pm Erro Padrão.

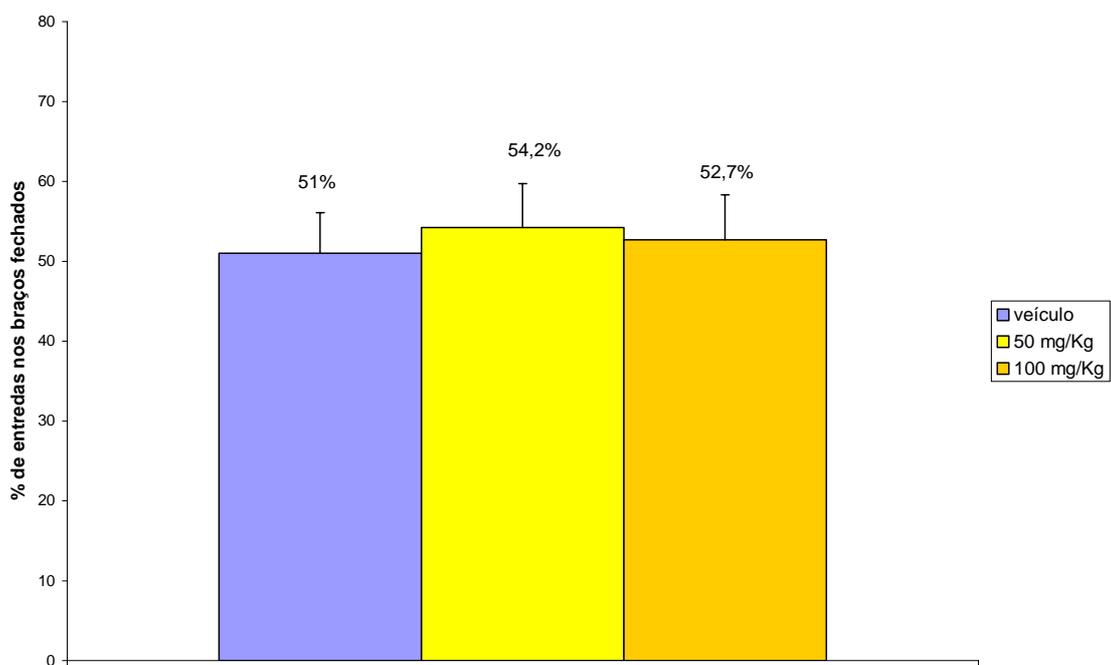


FIGURA 17 – Efeitos da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/kg) ou água destilada 15 dias antes do teste de labirinto em cruz elevado. Teste Anova. Dados em Média \pm Erro Padrão.

5.5 - Avaliação do efeito do EHSF sobre o ciclo estral de Ratas

A Tabela 5 mostra que 100% das ratas controle e tratadas com EHSF 50 e 100 mg/Kg, ciclaram durante os quinze dias de tratamento. Em relação à duração do ciclo, não houve alteração estatisticamente significativa (teste de ANOVA).

TABELA 5: Influência da administração de EHSF ou veículo v.o., por quinze dias no ciclo estral de ratas. Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	N	CICLO ESTAL	
		Fêmeas que ciclaram (%)	Duração do ciclo em dias (X \pm E.P)
Veículo	12	100	4,6 \pm 0,1
50	12	100	4,2 \pm 0,1
100	12	100	3,9 \pm 0,1

ANOVA uma via.

5.6 Avaliação do efeito do tratamento com EHSF por quinze dias no consumo de ração de ratas

A Tabela 6 mostra que o tratamento com EHSF (50 e 100 mg/kg) por 15 dias não alterou o consumo de ração de ratos em relação ao grupo controle (tratados com água destilada) $p > 0,05$, para o teste de ANOVA.

5.7 - Avaliação do efeito do tratamento com EHSF por quinze dias no consumo hídrico de ratas

Neste experimento avaliou-se o consumo hídrico de ratas tratadas durante quinze dias com EHSF. Não foram observadas alterações estatisticamente

significantes neste consumo quando os animais foram tratados com 50 e 100 mg/Kg de EHSF por via oral em relação ao grupo controle (Tab. 7).

TABELA 6 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no consumo de ração de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

Dias de Tratamento	Consumo de ração (g)		
	Veículo	EHSF 50 mg/kg	EHSF 100 mg/kg
2 ^o .	21.6 \pm 1.2	19.4 \pm 1.2	18.9 \pm 1.1
4 ^o .	23.5 \pm 0.9	21.3 \pm 0.6	20.5 \pm 1.7
6 ^o .	24.3 \pm 1.1	22.2 \pm 1.8	19.9 \pm 2.1
8 ^o .	24.9 \pm 1.6	23.7 \pm 1.3	21.9 \pm 1.4
10 ^o .	21.8 \pm 0.8	20.6 \pm 0.7	19.8 \pm 0.8
12 ^o .	26.2 \pm 1.6	24.6 \pm 1.7	23.6 \pm 1.8
15 ^o .	29.4 \pm 2.1	27.5 \pm 0.9	26.4 \pm 0.9

ANOVA, uma via, 12 animais por grupo; veículo = água destilada.

TABELA 7 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no consumo hídrico de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

Dias de Tratamento	Consumo hídrico (ml)		
	Veículo	EHSF 50 mg/kg	EHSF 100 mg/kg
2 ^o .	42.4 \pm 2.8	41.3 \pm 1.5	38.9 \pm 1.8
4 ^o .	53.5 \pm 1.9	51.3 \pm 2.5	50.5 \pm 2.5
6 ^o .	54.3 \pm 1.8	52.2 \pm 1.8	49.9 \pm 2.5
8 ^o .	59.9 \pm 1.6	56.8 \pm 2.3	51.9 \pm 1.8
10 ^o .	61.8 \pm 1.8	60.6 \pm 1.7	59.8 \pm 1.9
12 ^o .	66.5 \pm 2.6	64.9 \pm 3.5	63.1 \pm 2.5
15 ^o .	69.4 \pm 5.2	67.5 \pm 2.4	65.4 \pm 3.1

ANOVA, uma via, 12 animais por grupo; veículo = água destilada.

5.8 - Avaliação do Efeito do tratamento com EHSF por quinze dias, sobre o peso corporal de ratas.

Não foram observadas alterações estatísticas significantes no ganho de peso corporal dos animais tratados com as doses de 50 e 100 mg/Kg de EHSF v.o. em relação ao grupo controle (Tab. 8).

TABELA 8 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no peso corporal de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

Dias de Tratamento	Peso Corporal (g)		
	Veículo	50 mg/kg	100 mg/kg
2 ^o .	236 \pm 5.9	229 \pm 2.3	223 \pm 2.5
4 ^o .	242 \pm 4.1	234 \pm 3.5	231 \pm 2.9
6 ^o .	238 \pm 4.6	225 \pm 3.7	229 \pm 5.9
8 ^o .	246 \pm 5.3	229 \pm 5.3	222 \pm 2.6
10 ^o .	251 \pm 4.8	238 \pm 2.7	243 \pm 4.9
12 ^o .	248 \pm 3.6	243 \pm 3.8	237 \pm 3.5
15 ^o .	255 \pm 6.2	249 \pm 5.8	239 \pm 3.2

ANOVA, uma via, 12 animais por grupo; veículo = água destilada.

5.9 - Avaliação do efeito de administração de EHSF, por quinze dias, nas dosagens sorológicas de uréia, transaminases, proteínas totais, albumina e glicose.

O teste de ANOVA seguido de Student-Newman-Kels mostrou aumento dos níveis de Aspartato amino transferase com a dose de 100 mg/Kg (AST ou TGO) $p < 0.01$. Nos demais parâmetros bioquímicos analisados não foram observados alterações estatísticas significantes (Tab. 9).

TABELA 9 - Efeito do tratamento de ratas v.o. por 15 dias com EHSF sobre os níveis de uréia, transaminases, proteínas totais, albumina e glicose.

Medida	(Média ± E.P.M.) ⁿ EHSF(mg/kg, v.o.)		
	Veículo	50	100
Uréia mg/dl	45 ± 4,1	48,4 ± 2,5	38,4 ± 1,9
Aspartato amino transferase U/l	429 ± 15,3	392,2 ± 24,3	535,4 ± 20,4**
Alanita amino Transaminase U/l	317,6 ± 3,7	306,3 ± 4,2	303,4 ± 5,3
Proteínas Totais g/dl	7,5 ± 0,15	7,7 ± 0,4	9,6 ± 0,96
Albumina g/dl	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,2	3,4 ± 0,2
Glicose mg/dl	110,6 ± 7,3	99,6 ± 5,2	105,4 ± 6,2

ANOVA, uma via, seguida do teste de Student-Newman-Kels
n- 9 a 10 animais por grupo; **p< 0,01

5.10 - Avaliação do efeito do tratamento com EHSF por quinze dias, sobre o peso relativo dos órgãos de ratas.

Não houve alteração estatisticamente significativa no peso relativo dos órgãos (fígado, coração e baço, pulmões e rins) ($p>0,05$) para o Teste de Anova, em relação ao grupo controle, como mostra a Tab. 10.

TABELA 10 - Efeito da administração oral de EHSF (50 e 100 mg/Kg, 1 vez ao dia por 15 dias), sobre os pesos relativos de órgãos internos, em ratas (Média ± Erro Padrão).

EHSF	(Peso úmido do órgão/ Peso do animal)x100 (Média ±EPM ⁿ)				
	Fígado	Coração	Pulmão	Rim	Baço
Veículo	3,9 ± 0,06	0,35 ± 0,01	0,61 ± 0,02	0,81 ± 0,01	0,21 ± 0,01
50 mg/kg	4,3 ± 0,07	0,39 ± 0,02	0,68 ± 0,03	0,78 ± 0,01	0,24 ± 0,01
100 mg/kg	4,2 ± 0,10	0,34 ± 0,01	0,62 ± 0,01	0,73 ± 0,06	0,19 ± 0,01

ANOVA, uma via, n- 9 a 10 animais por grupo.

5.11 - Avaliação dos efeitos do EHSF sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo das fêmeas

a) Fêmeas pré-tratadas por 15 dias com EHSF (grupo A)

Neste procedimento, verificou-se a capacidade do EHSF de diminuir o número de fetos implantados na tuba uterina de ratas pré-tratadas por 15 dias com as doses de 50 e 100 mg/Kg. Os resultados evidenciam uma redução estatisticamente significativa no número de fetos implantados $p < 0,05$, ($7,9 \pm 3,3$) para a maior dose quando comparadas ao grupo controle ($10,7 \pm 1,5$), porém com a dose de 50 mg/Kg não houve diferença estatisticamente significativa ($9,0 \pm 2,7$) (Tab. 11); quanto ao peso relativo do ovário/útero, também não houve alterações estatisticamente significantes; entre grupos tratados com EHSF na dose de 50 mg/Kg ($0,011 \pm 0,004$) e 100 mg/Kg ($0,009 \pm 0,005$) g em relação ao grupo controle ($0,01 \pm 0,002$) (Tab. 12).

TABELA 11 – Número de fetos implantados de ratas pré-tratadas por via oral por 15 dias com EHSF. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Número de fetos implantados
Controle	$10,7 \pm 1,5$
50 mg/kg	$9,0 \pm 2,7$
100 mg/kg	$7,9 \pm 3,3^*$

* $p < 0,05$, em relação ao grupo controle; (ANOVA uma via, seguido do teste de Dunnett); n- 10 a 12 animais por grupo. Controle = água destilada.

TABELA 12 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no peso úmido útero/ovário de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Peso úmido útero/ovário (g)
Controle	$0,05 \pm 0,0003$
50 mg/kg	$0,05 \pm 0,0004$
100 mg/kg	$0,046 \pm 0,005$

ANOVA uma via. controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

b) Fêmeas tratadas do 1º ao 6º dia de gestação (grupo B)

Neste procedimento, verificou-se o número de fetos vivos e mortos, além do número de centros de reabsorção fetal. Os resultados evidenciaram uma redução estatisticamente significativa no número de fetos tanto para a dose de 50 mg/kg ($6,5 \pm 0,1$) ($p < 0,01$), como para a dose de 100 mg/kg ($5,6 \pm 0,2$) ($p < 0,001$) quando comparados com o grupo controle ($10,2 \pm 0,5$) (Tab. 13); quanto ao peso relativo do ovário/útero não houve alterações estatisticamente significantes: grupo controle ($5 \pm 0,03$), e os grupos tratados com EHSF na dose de 50 mg/kg ($5 \pm 0,04$) e 100 mg/kg ($4,6 \pm 0,05$) g (Tab. 13).

TABELA 13 – Número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral do 1º ao 6º dia de prenhez. Dados \pm Erro Padrão

EHSF mg/kg	Número de fetos vivos
Controle	$10,2 \pm 0,5$
50 mg/kg	$6,5 \pm 0,1^{**}$
100 mg/kg	$5,6 \pm 0,2^{***}$

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ em relação ao grupo controle; (ANOVA uma via, seguido do teste de Dunnett); n- 10 a 12 animais por grupo. Controle = água destilada

TABELA 14 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia por quinze dias, no peso úmido útero/ovário de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Peso úmido útero/ovário (g)
Controle	$0,05 \pm 0,0003$
50 mg/kg	$0,05 \pm 0,0004$
100 mg/kg	$0,046 \pm 0,005$

ANOVA uma via, controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

Os dados da Tab. 15 mostram que não houve alterações estatisticamente significantes no peso corporal das ratas tratadas do 1º ao 6º dia de prenhez com EHSF nas doses de 50 e 100 mg/kg (teste de ANOVA) quando comparados ao grupo controle tratado com água destilada.

c) Fêmeas tratadas do 8º ao 16º dia de gestação (grupo C)

Esse grupo de ratas foi tratado com EHSF nas doses de 50 e 100 mg/kg do 8º ao 16º dia de prenhez, nele verificou-se redução estatisticamente significativa no número de fetos $p < 0,05$ com a dose de 50 mg/Kg ($10,1 \pm 2,1$) quando comparados com o grupo controle ($11,5 \pm 1,2$); porém não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa, com a dose de 100 mg/kg em relação ao grupo controle (Tab. 16).

Observou-se também que a dose de 50 mg/Kg de EHSF provocou pontos de reabsorção fetal (Fig. 18), e três ratas prenhes apresentaram 1 feto morto cada; já com a dose de 100 mg/kg de EHSF observou-se 1 rata apresentou 1 feto morto e outra apresentou 3 fetos mortos.

TABELA 15 - Efeito do EHSF por via oral, uma vez ao dia do 1º ao 6º dia de prenhez, no peso corporal. Dados em Média \pm Erro Padrão (ANOVA uma via)

Dias de Tratamento	Peso Corporal (g)		
	Veículo	EHSF 50 mg/kg	EHSF 100 mg/kg
1º.	222 \pm 4.2	230 \pm 1.3	225 \pm 1.9
2º.	221 \pm 5.3	228 \pm 3.6	227 \pm 2.6
3º.	224 \pm 3.7	227 \pm 3.3	224 \pm 3.7
4º.	225 \pm 2.9	225 \pm 5.7	222 \pm 1.9
5º.	230 \pm 4.7	227 \pm 1.7	220 \pm 4.4
6º.	232 \pm 4.1	229 \pm 3.8	221 \pm 2.5

Controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

TABELA 16 – Número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral, uma vez ao dia do 8º ao 16º dia de prenhez. (Média \pm Erro Padrão)

EHSF mg/kg	Número de fetos vivos
Controle	11,5 \pm 1,2
50 mg/kg	10,1 \pm 2,1*
100 mg/kg	10,3 \pm 2,5

ANOVA uma via, seguido do teste de Dunnett

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle; controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.



FIGURA 18 – Pontos de reabsorção de ratas tratadas com EHSF na dosagem de 50 mg/kg.

Os dados da Tabela 17 mostram que não houve alteração no peso úmido dos úteros/ovários das ratas prenhes tratadas do 8º ao 16º dia de prenhez nas doses de 50 e 100 mg/kg, em relação ao grupo controle $p > 0,05$ (teste de ANOVA) em comparação ao grupo controle.

TABELA 17 - Efeito do tratamento de ratas com EHSF por via oral, do 8º ao 16º dia de prenhez, sobre peso úmido útero/ovário de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Peso úmido útero/ovário (g)
Controle	0,03 \pm 0,0006
50 mg/kg	0,02 \pm 0,0001
100 mg/kg	0,02 \pm 0,002

ANOVA uma via; controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

Em relação ao peso corpóreo das ratas prenhez não foram verificadas diferenças estatisticamente significante entre os grupos ($p > 0,05$), teste de ANOVA (Tab. 18).

d) Fêmeas tratadas do 15º ao 20º dia de gestação (grupo D)

Nesse experimento, as ratas foram tratadas com EHSF com as doses de 50 e 100 mg/kg do 15º ao 20º dia de prenhez, sendo que no 20º dia todas as fêmeas foram anestesiadas com éter etílico, realizando-se parto cesariano e foram observados que 100% dos fetos do grupo controle estavam vivos e sem má formação aparente, não foram observados pontos de reabsorção, porém nos

animais submetidos ao tratamento com 50 mg/kg de EHSF uma rata apresentou 2 fetos mortos, e com 100 mg/kg apresentou-se um animal com 1 feto morto e outra com 7 animais mortos; entretanto não houve significância estatística entre os grupos em relação ao número de fetos, e peso úmido dos ovários e úteros, conforme Tabelas 19 e 20.

TABELA 18 - Efeito do tratamento de ratas com EHSF por via oral, do 8º ao 16º dia de prenhez, no ganho de peso corpóreo. Dados em Média \pm Erro Padrão.

Dias de Tratamento	Peso Corporal (g)		
	Veículo	50 mg/kg	100 mg/kg
8º.	235 \pm 4.2	229 \pm 1.2	233 \pm 1.8
10º.	237 \pm 5.3	233 \pm 2.5	238 \pm 2.4
12º.	245 \pm 3.7	239 \pm 3.3	241 \pm 3.6
14º.	251 \pm 2.9	245 \pm 4.6	249 \pm 2.1
16º.	260 \pm 4.7	253 \pm 1.8	251 \pm 3.8
18º.	263 \pm 4.1	257 \pm 2.9	253 \pm 3.5

ANOVA uma via. Controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

TABELA 19 – Número de fetos de ratas tratadas por via oral do 15º ao 20º dia de prenhez. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Número de fetos vivos
Controle	11,5 \pm 1,2
50 mg/kg	10,3 \pm 1,8
100 mg/kg	11,1 \pm 1,7

ANOVA uma via. Controle = água destilada = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

TABELA 20 - Efeito do EHSF por via oral do 15º ao 20º dia, no peso úmido útero/ovário de ratas. Dados em Média \pm Erro Padrão.

EHSF mg/kg	Peso úmido útero/ovário (g)
Controle	0,042 \pm 0,0012
50 mg/kg	0,034 \pm 0,0011
100 mg/kg	0,04 \pm 0,012

ANOVA uma via. Controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

e) Verificação de números de fetos vivos ao nascer de fêmeas tratadas do 5º ao 15º dia de gestação com EHSF (grupo E)

Observou-se que as ratas prenhes tratadas com EHSF nas doses de 50 e 100 mg/kg do 5º ao 15º dia de prenhez, apresentaram redução estatisticamente significativa $p < 0,05$ no número de filhotes nascidos vivos na dose de 50 mg/kg ($9,2 \pm 2,8$) em relação ao grupo controle ($11,7 \pm 1,0$); porém com a dose de 100 mg/kg não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados com o grupo controle (Tab. 21).

TABELA 21 – número de fetos vivos de ratas tratadas por via oral do 5º ao 15º dia de prenhez. Dados em média \pm Erro Padrão

EHSF mg/kg	Número de fetos vivos
Controle	$11,7 \pm 1,0$
50 mg/kg	$9,2 \pm 2,8^*$
100 mg/kg	$9,7 \pm 3,2$

ANOVA uma via, seguido do teste de Dunnett.

* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle. Controle = água destilada; n- 10 a 12 animais por grupo.

O uso de plantas medicinais no tratamento de enfermidades é conhecido desde a mais remota Antigüidade, sendo as obras mais antigas sobre medicina e plantas medicinais originárias da China e do Egito (Assad, 2005). Diversas culturas se valeram das plantas medicinais, sendo esta a principal, ou mesmo a única matéria-prima para elaboração de medicamentos (Duarte; 2005). No início do século XX, a descoberta e o desenvolvimento de processos de síntese de compostos orgânicos, culminaram no desenvolvimento de diversos medicamentos. Entretanto, efeitos colaterais, causados por eles, somados aos altos valores dos medicamentos sintéticos promoveram a busca por novas drogas, e o interesse por compostos fitoterápicos, como alternativa de tratamento (Martins, 2003).

Os compostos produzidos pelos vegetais são agrupados em dois grupos: os metabólitos primários, tais como carboidratos, aminoácidos e lipídeos; e os metabólitos secundários que são compostos elaborados a partir da síntese dos metabólitos primários, tais como compostos fenólicos, terpenóides, óleos essenciais e alcalóides entre outros. São esses compostos os responsáveis pelos efeitos medicinais, ou tóxicos, das plantas, e eles apresentam grande importância ecológica, uma vez que podem atuar na atração de polinizadores, ou representar uma defesa química contra estresse ambiental (Di Stasi, 1995).

As formas de preparo das plantas medicinais são variadas. Entre as formas de preparo, destacam-se o chá, macerado em água e em álcool, dentre outras. Nesse trabalho foi usado como solvente, uma solução hidroalcoólica (etanol 70%), com o intuito de mimetizar os preparados populares à base de plantas. As espécies do gênero *Simaba* têm sido objeto de estudo de alguns poucos grupos de pesquisas, tendo sido

publicados trabalhos farmacológicos e fitoquímicos sobre esse grupo de plantas, em revistas científicas indexadas e anais de congresso.

A *Simaba ferruginea* St. Hil. (calunga), planta medicinal muito encontrada no cerrado mato-grossense, tem as raízes utilizadas na forma de infuso aquoso para o tratamento de úlceras pépticas, sendo este uso comum no Estado de Mato Grosso e em outras regiões do Brasil.

A avaliação da toxicidade de um produto natural, mesmo quando este já é utilizado largamente por uma determinada população, é o primeiro procedimento a ser adotado quando se inicia um processo de validação científica. Dessa forma, foi verificada a toxicidade do EHSF através dos métodos clássicos de avaliação toxicológica; reprodução e comportamento.

Os estudos gerais em camundongos (Teste hipocrático), (Tab. 3) mostram que a administração aguda de EHSF levou à morte, em intervalo menor que 48 horas de todos os animais tratados com as doses de 2000 e 4000 mg/kg e 01 animal dos tratados com a dose de 500 e 1 animal com 1000 mg/kg, estes resultados estão de acordo com os de Marcello, 2001 e sugerem que a DL_{100} estaria no intervalo entre 1000 e 2000 mg/Kg. Ainda pode ser observado na Tabela 3 o aumento da motilidade nos camundongos tratados com EHSF em quaisquer das doses utilizadas. Estes dados podem estar relacionados com uma ação estimulante do sistema nervoso central, porém a presença da cauda em straub a partir da dose de 100 mg/kg sugere a presença de um componente opióide neste extrato. Esta resposta é consequência de uma contração excessiva do músculo da base da cauda (característica presente em todos os opióides) (Santos, 2006; Duarte, 2005; Ran-Dale, 2004).

Segundo vários autores, Duarte (2005); Nasello (1997); Boot (1990), os opióides são depressores do sistema nervoso central para ratos, desta forma os dados de aumento da atividade motora e cauda em Straub seriam aparentemente contraditórios, mas em se tratando de extratos de uma planta estas diferenças poderiam estar relacionadas com a presença de diferentes princípios ativos que poderiam ser esclarecidas através do isolamento destes princípios por técnicas cromatográficas.

A dose letal (DL_{50}) para o EHSF calculada foi de 1800 mg/kg v.o., estando muito acima da quantidade contida em 1 colher de sopa de solução aquosa 2 vezes ao dia (forma de uso popular) sendo que esta corresponde a aproximadamente 1 a 50 mg/kg); estes dados confirmam os de Macello et al (2001) que verificou a relativa toxicidade do EHSF.

A ausência do grupo 500 mg/kg nas Figuras 10, 11, 16 e 17 do tratamento por 15 dias deve-se ao fato que esta dose levou a óbito todos os animais tratados antes de completar os 15 dias, o que sugere que este extrato aumenta a toxicidade com o tratamento prolongado. Isto pode estar associado tanto a um acúmulo da substância no organismo correspondendo a um aumento de dose, ou à formação de um metabólito tóxico que possa levar à irritação ou lesão de um órgão vital. A DL_{50} para uso prolongado deve estar abaixo dos 500 mg/kg, bem diferente daquela encontrada para uso agudo 1800 mg/kg, este dado é diferente em Marcello, 2001, que verificou ausência de toxicidade sub-crônica em ratos com a dose de 500 mg/kg, sendo que este autor encontrou um único dado indicativo de toxicidade nesta dose a redução dos níveis de fosfatase alcalina que é indicativo de hepatopatia ativa, conforme Ravel, 1995. Porém deve ser considerado que a coleta deste autor ocorreu no mês de outubro, início da época das chuvas em Mato Grosso, e em um bairro denominado Jardim Itália, Cuiabá –

Mato Grosso (região de Cerrado). Já as amostras coletadas para a realização deste trabalho foi em fevereiro final do período de chuvas e no município de Santo Antônio do Leverger, região de cerrado, próximo à zona de fronteira com o Pantanal Mato-grossense.

Na Tabela 9 pode ser observado que o tratamento com EHSF 50 e 100 mg/kg por 15 dias não alterou as concentrações de uréia, ALT, proteínas totais, albumina e glicose, bem como a Tabela 10 mostra que os pesos do fígado, rins, coração, pulmões, e baço, também não foram alterados por estes tratamentos. Estes dados são compatíveis com ausência de toxicidade nas fêmeas adultas com as doses utilizadas, porém ainda pode ser observado na Tabela 9 o aumento da AST com a dose de 100 mg/kg de EHSF. Estes dados sugerem indícios de possíveis alterações nas funções hepáticas, renais, pulmonares e cardíacas. Conforme Al-Habori et al, 2002 os níveis de AST estão em concentrações elevadas nestes diversos órgãos, por outro lado não foram verificados alterações nos níveis de ALT, sugerindo ausência de lesão hepática já que esta enzima segundo Kaneko,1997; é essencialmente hepática. Neste sentido, novos trabalhos deverão ser feitos com a finalidade de elucidar qual e/ou quais seriam os órgãos realmente são afetados por esta dose de EHSF.

Em relação ao teste de labirinto em cruz elevado, a administração de EHSF 30 min antes do teste (Figuras 12 e 13) mostrou redução dos números de entradas braço fechado e um aumento de entradas no braço aberto. Estes dados são compatíveis com um perfil ansiolítico do extrato, pois, apesar das limitações apontadas por vários autores, o labirinto em cruz elevado tem sido um dos modelos experimentais de ansiedade mais utilizados nos últimos anos. Relevantes contribuições, tanto no que se refere ao estudo de novos ansiolíticos quanto aos mecanismos neurobiológicos da

ansiedade é um procedimento simples, de baixo custo, fundamentado na farmacologia, etologia e utilização de estímulos aversivos para sua realização (Rodgers et al, 1997). Por outro lado quando o EHSF foi administrado 1 hora (Figuras 14 e 15) e por 15 dias antes do teste o número de entradas nos braços abertos e fechados do Labirinto em cruz elevado não diferiu do grupo controle, isto sugere que os efeitos ansiolíticos mostrados nas Figuras 12 e 13 estariam ocorrendo em consequência de um princípio ativo específico de meia vida curta o qual agiria e seria metabolizado e/ou excretado rapidamente, e a ausência do efeito nos testes 1 hora e 15 dias após o tratamento seria em consequência da ausência de tal substância na corrente sanguínea, outros trabalhos serão necessários para elucidar esta hipótese.

Observa-se na Figura 6 que o parâmetro locomoção da atividade motora das ratas adultas foi aumentado quando o experimento ocorreu 30 min após a administração com todas as doses do EHSF, estes dados são semelhantes aos encontrados para camundongos no teste de hipocrático (Tab. 3) e fortalecem a hipótese da existência de um componente ativo estimulante do sistema nervoso central neste extrato. O parâmetro levantar não foi alterado provavelmente porque a locomoção aumentada estaria mascarando o resultado conforme Santos (2006). Já quando o experimento ocorreu 1 hora após o tratamento ou após o tratamento prolongado (15 dias) não foram verificadas alterações em nenhum dos parâmetros da atividade motora observada (Figuras 8 e 10), mostrando que o efeito estimulante do sistema nervoso central é transitório semelhante ao que ocorreu com a atividade ansiolítica em labirinto em cruz elevado, parecendo tratar-se de um princípio ativo de curta duração de ação atuando nos primeiros 30 min, seguido de metabolismo e/ou excreção. Dados semelhantes aos que foram encontrados nos primeiros 30 min após administração do

EHSF na atividade motora e no labirinto em cruz elevado foram encontrados por Guaraldo, et al 2000 com a planta *Davilla rugosa* Poiret, estes autores verificaram também que o efeito de aumento da atividade motora estava presente na fração mais polar, isto é, compatível com a hipótese de que os resultados obtidos neste trabalho sejam decorrente de diferentes princípios ativos.

Por outro lado, Nasello et al (2003), evidenciou também aumento da atividade motora associada a atividade ansiolítica em labirinto em cruz elevado quando submeteu ratos a efeito de escuridão súbita e concluiu que o resultado poderia estar relacionado com a diminuição da resposta dopaminérgica pré-sináptica de baixa intensidade sem modificar a resposta pós-sináptica de alta intensidade, desta forma os dados apresentados neste trabalho ainda poderiam pertencer a um mesmo princípio ativo com efeito semelhante ao da escuridão súbita , podendo mecanismo dopaminérgicos estarem envolvidos nestes resultados, outros trabalhos serão necessários para o esclarecimento destas hipóteses.

O tratamento com EHSF (Tab.8) não alterou o ganho de peso; consumo de ração e de água. Neste sentido, o extrato não parece ser tóxico para as mães estando de acordo com Lemônica, 2001; Chahoud et al, 1999; Manson et al, 1994; que descreveram como indicativos de toxicidade materna em ratas o decréscimo ou aumento de peso corporal, de consumo de alimento e de ingestão de água, alteração da deambulação na gaiola, piloereção, diarreia, mortalidade materna, por outro lado a dose de 100 mg/Kg (Tab. 9) indicam o aumento da AST sugerindo o indício de toxicidade para órgãos internos conforme descrito na página 52.

Alterações no organismo materno causam alterações do desenvolvimento embrionário conforme já demonstrado por Khera (1985), (1987) que havia

correlacionado malformações fetais de baixa frequência como exencefalia, encefalocele, micro ou anoftalmia e outras, à redução do peso materno. Embora, essa relação tenha sido contestada por Chahoud et al. (1999) não existem dúvidas de que a toxicidade materna pode influir no bom desenvolvimento do embrião.

Em relação ao ciclo estral, 100% das fêmeas tratadas com as doses de EHSF, utilizadas ciclaram normalmente (Tab. 6), sugerindo que o extrato não alterou as concentrações de hormônios hipotalâmicos hipofisários, já que a presença de ciclo normal está relacionada com concentrações fisiológicas destes hormônios. Também foi observado que todas as ratas acasalaram sugerindo que o EHSF não alterou o comportamento sexual destes animais, indicando que os níveis de estrogênios estavam adequados durante o estro conforme Santos, 2003; e Oliveira, 2002.

A dose de 100 mg/Kg de EHSF reduziu o número de fetos presentes na tuba uterina das ratas pré-tratadas por 15 dias (Tab. 11) sugerindo a possibilidade de redução na concentração plasmática de progesterona nestes animais, pois níveis inadequados destes hormônios interferem na viabilidade do embrião (Kato et al 1979; Wainforth, 1971; Uchida et al, 1970). Por outro lado, a Tabela 12 mostra que o peso dos úteros/ovários não foi alterado em nenhum grupo de fêmeas prenhes tratadas com EHSF em relação ao grupo controle. O peso do ovário ainda que seja um processo grosseiro constitui uma forma indireta de avaliar o estado progestacional materno, pois, o seu maior componente é formado por corpos lúteos que aumentam de volume ao longo da gestação e são as principais fontes de progesterona conforme Souza (1997). Estes dados descartam a possibilidade de que a redução do número de fetos vivos (Tab. 11) estejam relacionados com a redução de progesterona.

Segundo Roblero et al (1987) a sincronia entre o desenvolvimento embrionário, transporte para o útero, e a preparação do endométrio é necessária para a implantação, desta forma o EHSF poderia estar interferindo com esta sincronia ou interferindo com a divisão celular e desta forma prejudicando a implantação. Ainda segundo Brandolt et al (2007), substâncias que relaxam ou provocam espasmos na musculatura lisa podem interferir com o transporte de embriões, dificultando a implantação.

Foram observadas reduções no número de fetos nascidos vivos, quando as mães foram tratadas do 1º ao 6º dia de prenhez (período correspondente à formação e implantação de blastocistos), tanto para a dose de 50 mg/kg ($6,5 \pm 0,1$) ($p < 0,01$), como para a dose de 100 mg/kg ($p < 0,001$) quando comparados com o grupo controle (Tab. 13), bem como o peso dos ovários/úteros também não foram alterados neste grupo (Tab. 14). Estes dados podem estar relacionados com o transporte do embrião em direção ao útero conforme Brandolt et al (2007).

Os dados obtidos com o tratamento na fase embrionária são compatíveis com os encontrados após o tratamento por 15 dias (Tab. 11 e Tab. 12) podendo os resultados obtidos naquele experimento terem sido em consequência de resíduos de substâncias ativas que permaneceram no organismo durante o primeiro período de gestação.

O grupo de animais tratados do 8º ao 16º dia de gestação apresentou redução do número de fetos apenas na menor dose de 50 mg/kg, quando comparados ao grupo controle, como mostra a Tabela 17, e também não foram verificadas alterações do peso dos úteros/ovários (Tab.18), e ainda uma das ratas apresentou 1 feto morto e outra apresentou 3 fetos mortos ao nascer, descritos na página 54 ao nascer indicando

possível mal formação com característica letal, devido ao fato de este período corresponder à fase da organogênese.

O tratamento com EHSF no período fetal que é do 15º ao 20º dia não alterou o número de filhotes de forma estatisticamente significativa, nas doses utilizadas Tabela 19, também não provocou alterações anatômicas visíveis a olho nu, (descrito na página 55), não foi alterado o peso úteros/ovários (Tab. 20), nem tão pouco os pesos corporais das fêmeas tratadas (Tab. 18), entretanto uma fêmea apresentou 1 feto morto e outra apresentou 2 fetos mortos sugerindo a possibilidade de um baixo nível de intoxicação fetal, sendo necessários vários estudos para elucidação destes dados.

Os dados de toxicologia reprodutiva encontrados neste trabalho apontam concentrações normais de hormônios do eixo hipotálamo hipófise gonadal, porém sugerem interferência do extrato em todas as fases do desenvolvimento embrionário fetal fazendo-se necessários outros trabalhos para a elucidação destes dados.

Com os dados deste trabalho conclui-se que:

- A partir da dose de 2000 mg/kg a letalidade do EHSF é de 100% para camundongos;
- O tempo após a administração influencia o efeito do EHSF provocando aumento da atividade motora e diminuição da ansiedade quando o teste é realizado 30 min após a administração. Este efeito desaparece quando o experimento é realizado 1 hora ou 15 dias após a administração.
- O tratamento com EHSF não interfere no ciclo estral das ratas, nem altera o consumo hídrico, de ração e ganho de peso corporal;
- O pré-tratamento por 15 dias com EHSF reduz o número de implantes;
- O tratamento do 1º ao 6º dia reduz o número de filhotes; mas não o peso úmido do útero/ovário;
- O tratamento do 8º ao 16º não altera o número de filhotes; nem o peso úmido do útero/ovário;
- O tratamento do 15º ao 20º dia não provoca redução no número de fetos vivos e nem do peso úmido do útero/ovário
- O tratamento do 5º ao 15º reduz o número de fetos nascidos vivos;

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: 209-217.

Amorozo, M. C. M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antonio do Leverger, MT, Brasil *Acta Bot. Bras.*, 2002; 16: 2, p.189-203.

Anvisa 2007. Disponível em: [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) acesso em agosto de 2007

Arisawa, M., Kinghorn, A. D., Cordell, G. A., Farnsworth, N.R. Plant anticancer agents. XXIII. 6 alpha-seneciolyloxychaparrin, a new antileukemic quassinoid from *Simaba multiflora*. *J. Nat. Prod.* 1983, 46, (2): 218-221.

Assad, A. L. D.; Ferro, A. F. P. Biodiversidade w sua utilização na Geração de Fitoterápicos. *Fármacos & Medicamentos*. 2005; 37, p-40.

Barros, W.M., Martins, D.T.O. Levantamento Etnofarmacológico de Plantas Medicinais usadas Popularmente em Mato Grosso como Anti-inflamatória. In: IV Jornada Paulista de Plantas Medicinais, 1999, Ribeirão Preto. Anais da IV Jornada Paulista de Plantas Medicinais. Ribeirão Preto : Ed UNAERPE, 1999. v. 1. p. 9.48-9.

Barrow, A. S. Technical procedures in reproduction toxicology. London, Royal Society of medicine services limited for Laboratory Animals. 1990. 1-55p.

Bertini, L.M.; Pereira, A.F.; Oliveira, C.L.L.; Menezes, E.A.; et al. Perfil de sensibilidade de bactérias frente a óleos essenciais de algumas plantas do Nordeste do Brasil. *Infarma*, 2005;.17: 314, 80p.

Boot, N.L. ; Mcdonald, L.E. Farmacologia e terapêutica em veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. 121p.

Bramwell, D. How many plant species are there? *Plant Talk*, Wiltshire, 2000, 28:32.

Brandolt, T. D.D., Rodrigues, C., C., Ferrão, S.M.N., Silva, G.M.B. Efeito do extrato de *Plectranthus barbatus* (Andr.) Benth no desempenho reprodutivo de *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) *Biotemas*, 2007, 20 (2): 49-58.

Brandolt, T.D.D.; Rodrigues, C. C.; Ferrão, S.N.N ; Silva,G.M.B. Efeito do extrato de *Plectranthus barbatus* (Andr.) Benth no desempenho reprodutivo de *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) *Biotemas*, 2007; 20 (2): 49-58.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Resolução RDC no. 48, 16 de março de 2004. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 mar. 2004. seção 1, 1p.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the brain and behavior. Em J. B. Becker; S. M. Breedlove & D. Crews (Orgs.), *Behavioral Endocrinology* (p. 39-70). 3a reimpressão. MIT Press, Cambridge, Mass. 1993: 39-70.

Brinster, R. Teratogens testing using preimplantation mammalian embryos. In

- Sherpard, T. H.; Miller, J.R.; Marois, M. Methods for detection of environmental agents that produce congenital defects. New York, American Elsevier Publishing Co. 1975; p113-24.
- Brito, A. R. M.; Brito, A. A. S. Forty years of Brazilian medicinal plant research. *Journal of Ethnopharmacology*, 1993; 39: 53-67..
- Brito, M.F.; Tokarnia, C.H.; Peixoto, P.V.; Silva, H.K.; Nogueira, M. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. Caracterização de quadro clínicos. *Pesqui. vet. bras*; 2001; 21(1): p. 9-17.
- Brown, G.L.; Linnoila, M.I. CSF serotonin metabolites (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J. Clin. Psychiatry*, 1990; 51: 31-41.
- Cabral, J.A., Mcchesney, J.D., Milhous, W.K. A new antimalarial quassinoid from *Simaba guianensis*. *J. Nat. Prod.*, 1993, 56(11): 1954-1961.
- Calixto, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, 2000; 33:, p 179-189.
- Cassarett, L.J., Klaassen, C.D., Amdur, M.O., Doull, J. Cassarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. M-Graw-Hill. USA, 1996, 1111p.
- Chahoud I, Ligensa A, Dietzel L, Faqi AS. Correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. *Reprod Toxicol*, 1999; 13: 375-381.
- Checinel Filho, V. Breve análise histórica da química de plantas medicinais: sua importância na atual concepção de fármacos segundo os paradigmas ocidental e oriental. In YUNES, R. A.; CALIXTO, J.B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*, Chapecó, Argos, 2001.
- Corrêa, M.P. – *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. vol. III. Imprensa Nacional, 388p, 1978.
- Cronquist, A. *An integrated System of Classification of the Flowering Plants*. New York, Columbia University. 1981
- De La Cruz, M.G.F. - *Plantas Medicinais Utilizadas por Raizeiros: Uma Abordagem Etnobotânica no Contexto da Saúde e Doença*. Cuiabá, Mato Grosso. Cuiabá: UFMT, 1997. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente), Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, 1997.
- Di Stasi, L.C. *Plantas Medicinais: Arte e Ciência*. UNESP. Brasil. 1995. 230p.
- Donadio, M.V.F. Efeitos do estresse agudo e participação do sistema angiotensinérgico sobre a função reprodutiva em ratas: comportamento sexual, ovulação e lactação. Tese (Doutorado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.

- Duarte, D.F. Uma Breve historio do ópio e dos opióides. In *Rer. Bras Anesthesiol*, 2005; 55: 1: 135-146.
- Farias, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: C.M.O. Simões (ed.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina. 2001, 197-220pp.
- Freeman, M. E. *The ovarian cycle of the rats. The physiology of reproduction*. Editores: Knobil, E. ; Neill, J. New York: Raven Press, 1994.
- Freitas, R. C. M., Martins, D. T. O., Souza, P. A. C., Cechinel Filho, V., Monache, F. D., Lima, J. C. S. Atividade antinociceptiva da Fração alcaloídica e dos alcalóides cantinona e 4-metoxi-cantinona isolados de *Simaba ferruginea* St. Hill.. In: XX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2005, Águas de Lindóia. XX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2005. v. 20.
- Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Niesv, A. S.; Taylor, P. (ed.) *Goodman e Gilman – As bases farmacológicas da Terapêutica.*, Rio de Janeiro – R.J.: Guanabara Koogan, 10^a ed. 2003
- Gomes, C.M.; Frantz, P. J.; Sanvitto, G.L.;Anselmo- Franci, J.A.; Lucion, A. B. Neonatal handling induces anovulatory estrous cycles in rats. *Brazilian journal of medicine and biological research*; 1999, 32: 1239 – 1242.
- Gottlieb, O.R. ; Kaplan, M.A.C. Amazônia: Tesouro químico a preservar. *Ciência hoje*, 1990; 61: 17-29.
- Gouveia Jr, A., Morato, S. Influências do ciclo estral sobre o desempenho de ratos no labirinto em cruz elevado. *Interação em Psicologia*, 2002, 6(2), p. 141-148.
- Guaraldo, L.; Chagas, D.A.; Konno, A.C.; Korn, G.P.; Pfiffer, T.; Nasello, A.G. – Hydroalcoholic extract and frations of *Davilla rugora* Poiret: effects on spontaneous motor activity and elevated plus-maze behavior. *J. Ethnopharmacol.*, 2000; 72:313 – 21.
- Guarim Neto, G; Morais, R.G. Medical plants resources in the cerrado of Mato Grosso state Brazil a review. *Acta Bot. Bras.*, 2003; 17:4,.561—584p.
- Hankeness, J.E.; Wagner, J.E. *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. São Paulo: Roca, 3^o edição. 1993. 238p.
- Heinrich, M. Ethnobotany and natural products: the search for new molecules new tretaments of old diseases or a better understanding of the indigenous cultures? *Current topics in Medicinal Chemistry*, 2003; 3: 29-42.
- Hitotsuyanagi, T., Ozeki, A., Itokawa, H., Mello Alves, S., Takeya, K. Cedronolactone E, a novel C(19) quassinoid form *Simaba cedron*. *J. Nat. Prot.*, 2001, 64(2): 1583-1584.

Hostettmann, K., Queiroz, E. F., Vieira, P.C. Princípios Ativos de Plantas Superiores, São Carlos: EdUFSCAR, 2003, 7-42p.

Joly, A.B. – Botânica: Introdução à Taxonomia Vegetal. São Paulo: Ed. Nacional, 1979. 5p..

Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M.L. Clinical biochemistry of domestic animals, San Diego: Academic Press. 1997.

Kaplan, M. A. C.; Figueiredo, M. R.; Gottlieb, O. R. Chemical diversity of plants from Brazilian Cerrados. Anais da Academia Brasileira de Ciências 66 (Supl. 1 - parte I) 1994. 50-55p.

Kato, H.; Morishige, W.K.; Rotchild, I. A quantitative relationship between the experimentally determined number of conceptuses and corpus luteum activity in pregnant rat. Endocrinology, 1979; 105: 846-50.

Khera K. S. Maternal toxicity: a possible factor in fetal malformations in mice. Teratology; 1984; 29:411-6.

Khera, K.S. Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders: a possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformations: a critique on human data. Crit Rev Toxicol, 1987;17:345-75.

Kitagawa, I.; Mahmudt; Simanjuntak, P., Hori, K. ; Uji, T.; Shibuya, H. - Chemical structures of three no triterpenoids, bruceajavanin A, dihydrobruceajavanin A, and bruceajavanin B, and a new alkaloidal glycoside, bruceacanthinos the stems of *Brucea javanica* (Simaroubaceae). Chem. Pharm. Bull.; 1994, 42(7): 1416-21.

Lemônica, I.P. In: Sanseverino, M.T., Spritzer, D.T., Schuller-Faccini, L. Manual de Teratogênese. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 2001.

Levine, J. E. New concepts of the neuroendocrine regulation of gonadotropin surge in rats. Biology of reproduction, 1997; 56: 203 – 302.

Lima, J.C.S., Martins, D.T.O., Souza Junior, P.T. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory action. Phytotherapy Research, 1998, 12 (3): 218-220.

Lister, R. G. The use of plus-maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology, 1987; 92: 180-5.

Lorenzi, H., Matos, A.F.J. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum de estudos da flora LTDA, 2002. 441p

Malone, M. H. – Pharmacological approaches to natural product and evaluating. In: Wasner, H. ; Walff, L. P. - Natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity. Spring Verlag, Berlin; 1977, 23-56.

Manson JM, Kang YJ. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: Hayes AW Principles and methods of toxicology. 3.ed. New York: Raven Press. 1994. p. 989-1037.

Manson, J.M. ; Kang, Y.J. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: Hayes AW, editor. Principles and methods of toxicology. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994; p.989-1034.

Marcello, C. M. Avaliação da Atividade Antiúlcera de Frações de *Simaba ferruginea* St. Hil. (Simaroubaceae). In: XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002, Cuiabá. XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002.

Marcello, C. M. Efeito do extrato hidroetanólico de *Simaba ferruginea* St. Hi. (Simaroubaceae) sobre o tempo de sono barbitúrica e sobre o trânsito intestinal. In: XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002, Cuiabá. XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002.

Marcello, C. M. Triagem antiúlcera de plantas medicinais usadas popularmente em Mato Grosso para afecções gastrointestinais e validação pré-clínica de *Simaba ferruginea* St. Hil. (calunga) como antiúlcera (Mestrado). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2001.

Marcello, C. M., Martins, D.T.O. Avaliação da Toxicidade Subcrônica de *Simaba ferruginea* St. Hil (Calunga) sobre os Parâmetros Hematológicos, Anatômicos e Histológico. In: XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2000, Caxambú. Anais da XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE. Caxambú : Ed FESBE, 2000. v. 1. p. 103-103.

Marcello, C. M., Martins, D.T.O. Efeito de *Simaba ferruginea* St. Hil sobre úlceras gástricas induzidas por estresse hipotérmico e ácido acético. In: XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2000, Caxambu. Anais da XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE. Caxambú : Ed FESBE, 2000. v. 1. p. 103-103.

Marcello, C. M., Martins, D.T.O. Modo de Ação Antiúlcera de *Simaba ferruginea* St. Hil (Calunga). In: XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2000, Caxambú. Anais da XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE. Caxambú : Ed FESBE, 2000. v. 1. p. 103-103.

Marcello, C. M., Martins, D.T.O., Barros, W.M. Avaliação da Toxicidade Subcrônica de *Simaba ferruginea* St. Hil sobre os Parâmetros Bioquímicos, Consumos Hídrico e alimentar e excreções de Fezes e Urina. XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE . In: XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE - Caxambu, 2000, Caxambú. Anais da XVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE. Caxambú : Ed FESBE, 2000. v. 1. p. 104-104.

Marcello, C. M., Martins, D.T.O., Barros, W.M. Triagem de plantas antiulcerogênicas

em lesões de mucosa gástrica por indometacina. In: XVI Latinamerican Congress of Pharmacology, 2000, Águas de Lindóia. Anais do XVI Latinamerican Congress of Pharmacology. Águas de Lindóia, 2000. v. 1. p. 215-215.

Marcello, C.M., Martins, D.T.O. Levantamento Etnofarmacológico de Plantas Medicinais usadas Popularmente em Mato Grosso como Antiúlcera.. In: IV Jornada Paulista de Plantas Medicinais, 1999, Ribeirão Preto. Anais da IV Jornada Paulista de Plantas Medicinais. Ribeirão Preto : Ed UNAERPE, 1999. v. 1. p. 9.47-9.47.

Martins, S. Remédios da Natureza: Respaldos pela diversidade brasileira e por séculos de tradição, os fitoterápicos crescem no Brasil e no mundo. Anfarmag; 2003, n. 44, p. 34-37.

Mattheus, M. K. JR; Keniyon, R. Four – versus five days estrous cycles in rats: vaginal cycling and pregnancy. Physiology & Behavior; 1984; 33: 65-67.

Mendonça, R. C.; Felfili, J. M.; Walter, B. M. T.; Silva Júnior, M. C.; Rezende, A. V.; Filgueiras. T. S. ; Nogueira, P. E. Flora vascular do cerrado. In: SANO, S. M. ; Almeida S. P. (eds.). Cerrado: ambiente e flora. Embrapa Cerrados, Planaltina, 1998; 287-556p.

Miller, L. C. L. E Tainter, M. L. - Estimation of the ED₅₀ and it's error by means of logarithmic probit graph paper. Proc. Soc. Exp. Med., 1944; 57:261-264.

Moretti, C. Deharo, E., Sauvain, M., Jardel, C., David, P.T., Gasquet, M. Antimalarial activity of cedronon. J. Ethnopharmacol., 1994, 43(1) : 57-61.

Moretti, C., Bhatnagar, S., Beloeil, J.C., Polonsky, J. Two new quassinoids from *Simaba multiflora* fruits. J. Nat. Prod., 1986, 49(3): 440-444.

Mota, V. C. Estudo farmacologico de *Tabebuia aurea* (Manso) Benth. & Hook (ipe - amarelo). Tese (Mestrado). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2002.

Muhammad, I., Bedir, E., Khan, S.I., Tekwani, B.L., Khan, I.A., Takamatsu, S. Pelletier, J., Walker, L.A. Anew antimalarial quassinoid from *Simaba orinocensis*. J. Nat. Prod. 2004, 67(5): 772-777.

Nasello, A. G.; Sasssatani, A.S.; Felicio, L.F.; Tieppo, C.A.; Modulation dy sudden darkness of apomorfine-induced behavioral responses. Physiol. Behav., 2003; 78: (4-5): 521-8.

Nasello, A. G.; Tieppo, C. A.; Felicio, L. F. Modulation of Apomorphine-Induced Stereotyped Behavior By Cholecystokynin. progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry, 1997; v. 21, p. 683-695,.

Nasello, A.G.; Machado, C.; Bastos, J.F.; Felicio, L.F. Suden darkness induces a high activity-low anxiety state en male and female rats. Physiol. Behav., 1998; 63: 451-4.

Nasello, A.G.; Stivalente, V.L.G.; Bydlowski, S. P. Effect of a low – protein – high – cholesterol diet on protein and lipid concentration of some gray matter structures in

the rat brain. Changes in two-way avoidance behavior. *Nutr. Rep. Internat*, 1985; 32: 973-82.

Noldin, V. F. Estudos fitoquímicos das folhas e rizomas de *Simaba ferruginea* St. Hil. e avaliação da atividade antiúlcera e antinoceptiva dos extratos e compostos isolados. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí. 2005.

Noldin, V. F., Martins, D. T. O., Cechinel Filho, V., Lima, J.C.S., Monache, F.D., Marcello, C.M. Phytochemical and antiulcerogenic properties from *Simaba ferruginea* St. Hil. (Simarobaceae). *Zeitschrift Für Naturforschung Section B - A Journal of Chemical Sciences*, 2005.

Oga, S. Fundamentos de Toxicologia. São Paulo: Atheneu Editora; 1996, 515p.

Oliveira, S.S. Estudos dos efeitos do *Styphnodendron adstringens* (Mart) Coville (barbatimão) na reprodução e desenvolvimento intrauterino e pós natal de ratos de linhagens Wistar. (Mestrado). Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2003.

Ozeki, A., Hitotsuyanagil, Y., Hashimoto, E., Itokawa, H., Takeya, K., Mello Alves, S. Cytotoxic quassinoids from *Simaba cedron*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61(6) : 776-780.

Peckolt, G.; Peckolt, F. História das Plantas Medicinais e Úteis do Brasil. Rio de Janeiro: Companhia Typographica do Brasil; 1853.

Pellow, S.; Chopin, P.; File, S.E.; Briley, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety en the rat. *J. Neurosci. Methos*, 1985; 14: 149-67.

Pereira, G.; Aguiar, J.L.P.; Moreira, L.; Bezerra, H.S. Área e população do Cerrado. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 1997: 32(7): 759-763p.

Polonsky, J., Varon, Z., Moretti, C., Pettit, G.R., Herald, C.L., Rideout, J.A., Saha, S. B. Khastgir, H.N. The antineoplastic quassinoids of *Simaba cuspidate* Spruce and *Ailanthus grandis* Prain. *J. Nat. Product*. 1980, 43; 4: 503-509.

Proença, C.; Oliveira, R. S.; Silva, A. P. Flores e frutos do cerrado. Ed. UnB, Brasília. 2000.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Moore, P.K. *Farmacologia*. 5° ed. São Paulo: Elsevier; 2003.

Rates, S.M.K. Plants as source of drugs. *Toxicon*; 2001, 39: 603-613.

Ratter, J. A.; Ribeiro, J. F.; Bridgewater, S. The brazilian cerrado vegetation and threats to its biodiversity. *Annals of Botany*, 1997; 80: 223-230.

Ravel, R. – Laboratório Clínico, aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara & Koogan, 1997.

- Ribeiro, J. F. ; Walter, B. M. T. Fitofisionomias do Bioma Cerrado.. In: S. M. Sano ; S. P. Almeida (eds.). Cerrado: ambiente e flora. Embrapa Cerrados, Planaltina. 1998. 87-166 p.
- Roblero L.S., Fernández, O., Croxatto, H.B. The effect of RU486 on transport, development and implantation of mouse embryos. *Contraception*. 1987; 36(5):549-55.
- Rodgers, R.J.; Cao, B. J.; Dalvi, A.; Holmes, A. Animals models of anxiety: an ethological perspective. *Brazilin Journal of Medical and Biological Research*, 1997; 30: 289 – 304..
- Sano, S.M. ; Almeida, S.P. Cerrado: ambiente e flora. Planaltino, EMBRAPA–CPA. 1998.
- Santos, K.R.P., Mendonça, J.S., Teixeira, V.W., Teixeira, A.A.C., Influência da ausência de luz sobre o ciclo estral de ratas. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, 2003; 70: n.1, p.21-23.
- Saraiva, R.C.G., Numomura, S.M., Pohlit, A.M., Pinto, A.C. Triterpenos e alcalóides isolados de *Simaba polyphylla* Cavalc. (Simaroubaceae). In: Congresso Latinoamericano de Química / Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. , 2004, Salvador. Anais. Salvador: 2004. p. 18.
- Sartori, N.T., Martins, D.T.O., Sousa Junior, P.T. Gastroprotective effect from *Calophyllum brasiliense* Camb. bark on experimental gastric lesions in rats and mice. *Journal of Ethnopharmacology*, Irlanda, 1999, 67(2): 149-156.
- Schenkel, E. P. Cuidados com medicamentos. Editora UFSC, Porto Alegre. 1996. 134 – 135p.
- Schenkel, E. P., Gosmann, G., Petrovick, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In Simiões, C.M.O., Schenkel, E.P., Gosmann, G.; De Mello, J. C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R. (Eds) Farmacognosia – da planta ao medicamento, Florianópolis, Editora da UFRGS/UFSC, 2001, cap 15.
- Serafin, C. Estudo da composição química e das propriedades biológicas das partes aéreas de *Plinia glomerata*. Dissertação (mestrado). Itajaí – SC. Universidade do Vale do Itajaí, 2006.
- Serafin, C. Estudos da composição química e das propriedades biológicas das partes áreas de *Plinia glomerata*. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí. 2006.
- Snedecor, G. W. – Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology. In: The Iowa University Press, Ames, 1963. .482p.
- Somavilla, N.S. - Utilização de Plantas Medicinais por uma Comunidade Garimpeira do Sudeste Mato-Grossense, Alto Coité – Poxoréo/MT. Cuiabá: UFMT, 1998. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente), Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso, 1998.

Sonaglio, D. Padronização do extrato hidroalcolico das sumidades floridas de *Achyroclines saturcordes* (LAM) D. C. Compositae (Marcela). 163f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado) -, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1987.

Souza E.R., Guerra M.O., Peters, V.M. Desenvolvimento de pré-embriões de ratas Wistar da colônia do Biotério do Centro de Biologia da Reprodução. Boletim do Centro de Biologia da Reprodução UFJF, 1997. 16: 63-70

Souza, L. F. - Estudo Etnobotânico na Comunidade de Baús: O Uso de Plantas Medicinais (Município de Acorizal, Mato Grosso). Cuiabá: UFMT, 1998. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente), Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, 1998.

THOMAS, W. W. The American genera of Simarubaceae and their distribution. Acta Bot. Bras., 1990, v: 4, n. 1, 11-18p.

Tokarnia, C. H.; Peixoto, P.V.; Gava, A. Dobereiner, J. Plantas Tóxicas do Brasil. Rio de Janeiro: Helianthus, 2000. 320p.

Trevisan, T. C. Estudo Químico-Farmacológico das Cascas das Raízes de *Acosmium dasycarpum* (Vog.) Yakovlev. Tese (Mestrado) Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, 2002.

Truitt, W., Harrinson, L.; Guptarak, J.; White S.; Hiegel, C.; Uphouse, L. Progesterone attenuates the effects of the 5 HT_{1A} receptor agonist, 8 OH – DPAT, and of mild restraint on lordosis behavior. Brain Research, 2003; 974: 202 – 211.

Turolla M. S.R.; Nascimento, E. S. N. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo, 2006 v. 42, n. 2. 2006.

Uchida, K.; M. Kadowaki; Y. Nomura; K. Myata; T. Relationship between ovarian progesterin secretion and corpora lutea function in pregnant rat. Endocri. Jpn. 1970: 17(6): 499-507.

Vale, N.B. A Farmacobotânica, Ainda tem Lugar na Moderna Anestesiologia? Ver Bras Anesthesiol; 2002; 52: 3: 368 – 380..

Verpoorte, R., Van Der Heijden, R., Memelink, J. Engineering the plant cell factory for secondary metabolite production. Transgenic Research, Dordrecht, 2000; 9: 323-343.

Vieira, R.F.; Martins, M.V.M. Estudos etnobotânicos de espécies medicinais de uso popular no Cerrado. Pp. 169-171. In: VIII Simpósio sobre o Cerrado. Brasília. Anais... Brasília, EMBRAPA-CPAC. 1996.

Vuorela, P., Leinonen, M., Saikku, P., Tammela, P., Rauha, J.P., Wennberg, T., Vuorela, H. Natural products in the process of finding new drug candidates. Current Medicinal Chemistry, Hilversum, 2004, 11: 1375-1389.

Waynforth, H.B. Changes in the volume of rats corpus luteum during pregnancy and after surgical interference with the uterus and placenta. Acta Endocrinol, 1971; 66: 296-302.

Disponível em <http://flora.cria.org.br>. Acesso em 3 de setembro de 2007.

Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> acesso em agosto de 2007

A raiz da *Simaba ferruginea* St Hil. (calunga) tem sido utilizada na medicina popular, por suas ações nas úlceras gastro-duodenais, na febre, na diarreia, e nos processos dolorosos e inflamatórios. Estudos farmacológicos têm ratificado algumas destas ações, porém seus efeitos sobre o comportamento e a reprodução não estão completamente elucidados. Com este trabalho objetivou-se estudar os efeitos do extrato hidroalcoólico (etanólico 70%) do rizoma da *Simaba ferruginea* St Hil. (calunga) (EHSF), nas atividades comportamentais, na fertilidade, desempenho reprodutivo, e as conseqüências no desenvolvimento intra-uterino dos filhotes de ratas adultas da linhagem Wistar. Para tanto os animais foram tratados com EHSF nas doses de 50, 100 e 500 mg/kg para a determinação das atividades comportamentais e nas doses de 50 e 100 mg/kg para verificar os efeitos no ciclo estral e durante a prenhez. A administração do EHSF 30 min antes do teste, aumentou a locomoção no teste de campo aberto, e não alterou o parâmetro levantar, já no teste do labirinto em cruz elevado houve aumento no número de entradas no braço aberto e uma redução no braço fechado. Os animais submetidos ao tratamento 1 hora antes do teste e ao tratamento prolongado por 15 dias antes do teste não apresentaram alterações nos testes de campo aberto e labirinto em cruz elevado. O estudo do ciclo estral mostrou que 100% das ratas ciclaram normalmente, não foram observadas alterações no ganho de peso, consumo de água e ração; peso úmido dos órgãos como coração, fígado, pulmões, baço, rins, útero e ovários. O tratamento por 15 dias antes do acasalamento, reduziu a implantação com a dose de 100 mg/kg, redução semelhante também foi observada quando os animais foram tratados com 50 e 100 mg/kg de EHSF do 1° ao 6° dia de prenhez; já o tratamento com a dose de 50 mg/kg do 8° ao 16°

dia, reduziu o número de fetos vivos; e o tratamento do 8º ao 16º dia com 50 mg/kg de EHSF reduziu o número de filhotes nascidos vivos. Com relação aos pesos úmidos dos úteros/ovários não houve alterações, foram verificados filhotes mortos em 2 fêmeas tratadas do 8º ao 16º dia de gestação e também em 2 fêmeas tratadas do 15º ao 20º dia de tratamento. Os dados encontrados neste trabalho apontam concentração normal de hormônios do eixo hipotálamo hipófise gonadal, porém sugerem interferência do extrato em todas as fases do desenvolvimento embrio-fetal fazendo necessários novos trabalhos para elucidação destes dados.

The root of the *Simaba ferruginea* St Hil. (calunga) has been used in the popular medicine, for its action on ulcers, fever, diarrhea, pain and inflammatory processes. Pharmacological studies have ratified some of these effects, however its action on behavior and reproduction are not completely elucidated. The aim of this work was to study the effects of the hydroalcoholic extract (ethanol 70%) of the root of the *Simaba ferruginea* St Hil. (calunga) (HESF), on general activity, anxiety, fertility, and reproductive performance of adult rats. Animals were treated with HESF in the doses of 50, 100 or 500 mg/kg in behavioral experiments and with 50 or 100 mg/kg during estral cycle and pregnancy. The administration of HESF, 30 min before the test, increased locomotion and it did not modify rearing in the open field test. In the plus maze test it was an increase in the number of entrances in the open arm and a reduction in the closed arm. The animals submitted to the treatment 1 hour or for 15 consecutive days before the test did not presented alterations in open field and plus maze tests. The study of the estral cycle showed that 100% of the rats cycled normally. It had not been observed alterations in body weight, water and food consumption Wet weight of heart, liver spleen, lungs, kidneys, uterus and ovaries was not modified The treatment during 15 days with the dose of 100 mg/Kg before mating impaired embryos' implantation. Similar reduction was observed when the animals had been treated with 50 or 100 mg/Kg of HESF from 1° to 6° day of pregnancy; the treatment with the dose of 50 mg/Kg from 8° to 16° day, reduced the number of embryos; and the treatment from 8° to 16° day with 50 mg/Kg of HESF reduced the numbers of offspring. Wet weights of ovaries and uterus were not modified. —HESF presented toxic effect in the first days of gestation. Following this abortive action no teratogenic activity and/or toxic property were observed.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)