



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO BACHAREL EM BIOMEDICINA

EVELYN CAROLINE BARBOSA BRITO

**REPERCUSSÕES MATERNAS DO TRATAMENTO COM *Strychnos pseudoquina*  
DURANTE A PRENHEZ DE RATAS**

Barra do Garças – MT

2020

EVELYN CAROLINE BARBOSA BRITO

**REPERCUSSÕES MATERNAS DO TRATAMENTO COM *Strychnos pseudoquina*  
DURANTE A PRENHEZ DE RATAS**

Monografia apresentada à banca examinadora do Curso de Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Universitário do Araguaia – UFMT, como requisito parcial, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato

Coorientadora: Mestranda Maysa Rocha de Souza

Barra do Garças – MT

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE BIOMEDICINA

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO E DEFESA DO  
TRABALHO DO CURSO DE BIOMEDICINA**

Aos 18 dias do mês de fevereiro do ano de 2020, às 8:00 horas, na sala 140, do *Campus* Universitário do Araguaia - UFMT na cidade de Barra do Garças, foi realizada a sessão pública de apresentação e defesa do Trabalho de Curso da acadêmica **Evelyn Caroline Barbosa Brito**. A banca foi composta pelos seguintes membros: Coorientadora Maysa Rocha de Souza, Profa. Madileine Francely Americo e Profa. Rafaianne Queiroz Moraes de Souza sob a presidência da primeira. O trabalho de curso tem como título **Repercussões maternas do tratamento com *Strychnos pseudoquina* durante a prenhez de ratas**. Após explanação no prazo regulamentar o(a) aluno(a) foi interrogado(a) pelos componentes da banca. Terminada essa etapa, os membros, de forma confidencial avaliaram o(a) aluno(a) e conferiram ao mesmo(a) o resultado Aprovado com nota 9,0, proclamado pelo presidente da sessão. Dados por encerrados os trabalhos, lavrou-se a presente Ata, que será assinada pela banca e pela aluna. Havendo requisitos a serem observados, os mesmo seguem registrados em folha anexa.

Barra do Garças, 18 de fevereiro de 2020.

**ASSINATURAS:**

Aluno(a): Evelyn Caroline Barbosa Brito

Banca: Rafaianne Queiroz Moraes de Souza

Maysa Rocha de Souza

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que é minha fortaleza e está sempre comigo. A minha família, que é minha base e motivação. Nenhuma palavra será capaz de expressar toda minha gratidão e carinho por vocês, que sempre fizeram tudo por mim. Amo vocês..*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por estar sempre comigo e ter me proporcionado tantas bênçãos. Pelo dom da vida e por colocar sempre pessoas especiais a minha volta.

Agradeço aos meus pais, Virgínia e João, por tudo. O amor, auxílio e apoio que me transmitiram foi fundamental para concluir essa trajetória. A minha irmã Eloise e os familiares que se fizeram presente durante essa jornada e ficaram felizes com minha conquista, obrigada.

Ao meu namorado João Victor, por todo amor, companheirismo e paciência. Sempre me ajudando, acalmando e escutando. Aos seus familiares agradeço todo carinho e incentivo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato, por todo ensinamento. Sou muito grata pela confiança depositada em mim para realizar esse trabalho e pelas instruções no período de iniciação científica.

A minha coorientadora e amiga Maysa, por ser um anjo em minha vida. Sempre repassando os conhecimentos e me ajudando a melhorar.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dra. Madileine Francely Américo e Prof. Dra. Rafaianne Queiroz Moraes de Souza, por terem aceitado o convite de analisar este trabalho e por toda contribuição que passaram.

Aos meus melhores amigos, Heloisa e Douglas, que são meus companheiros e confidentes. Os que mais confio e tenho um carinho enorme.

A minha amiga e duplinha de laboratório Linne, que dividiu todos esses sentimentos comigo. Muito companheira e sempre pronta a ajudar. Muito obrigada por sua amizade.

Agradeço as minhas amigas de sala e laboratório mais próximas, Isabella, Júlia Guimarães, Vitória e Catarina que estão sempre alegrando meus dias, compartilhando momentos e dando muita força nesse caminhar.

Agradeço a Joyce, Amanda, Áurea e Gabi, que são minhas amigas de colégio e que apesar de não as ver com frequência eu me sinto confortada e amada de longe.

Agradeço a toda família Fisiotox, pelo acolhimento e aprendizado, principalmente aos alunos do Prof. Gustavo.

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica.

Aos animais que participaram desse experimento, sem eles essa pesquisa não existiria.

## RESUMO

**Introdução:** As plantas medicinais vêm sendo bastante utilizada pela sociedade no tratamento e prevenção de variadas enfermidade, contudo sem o conhecimento dos benefícios ou eventuais malefícios, e a população persiste na crença de que produtos vegetais não causam danos ao organismo. A *Strychnos pseudoquina*, é amplamente empregada na medicina popular sendo utilizada para variados fins terapêuticos, no entanto ainda não há na literatura estudos sobre seus efeitos durante a gestação. **Objetivo:** Avaliar durante a prenhez de ratas, repercussões do extrato aquoso de *S. pseudoquina* em relação à toxicidade materna e performance reprodutiva. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas ratos Wistar (machos e fêmeas), que após acasaladas e confirmada a prenhez, foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos experimentais (n mínimo = 11 ratas/grupo): Controle – ratas tratadas com água; Tratado 75, Tratado 150 e Tratado 300 - Tratadas com extrato da planta nas doses de 75 mg/kg, 150 mg/kg e 300 mg/kg, respectivamente. O tratamento com o extrato aquoso foi por via oral (gavagem), durante toda a prenhez. No 21º dia de prenhez, as ratas foram anestesiadas e realizada laparotomia. Em seguida, coração, fígado, baço e rins foram retirados e pesados. Após retirada do útero, foram observados e contados os pontos de implantação, reabsorção (morte embrionária) e números de fetos vivos e mortos. Os ovários foram retirados para observação e contagem de corpos lúteos. **Resultados:** O tratamento com *S. pseudoquina* na dose de 75mg/Kg causou aumento de ingestão hídrica e consumo alimentar. O grupo Tratado 150 apresentou aumento na ingestão hídrica e alimentar, na porcentagem de perda pré-implantação e diminuição do número de corpos lúteos. O grupo Tratado 300 houve diminuição na ingestão hídrica, consumo alimentar, da massa relativa do fígado, ganho de peso materno, peso do útero gravídico, número de fetos vivos e de implantação. Aumento da massa relativa dos rins, reabsorções, porcentagem de perda pré-implantação e pós-implantação. **Conclusão:** A administração do extrato aquoso de *S. pseudoquina*, na dose de 300 mg/Kg, em ratas Wistar prenhes induz toxicidade materna, além de aumentar as perdas embrionárias. Portanto, o tratamento durante a gestação com esta planta pode ser prejudicial, dependendo da dose utilizada.

**Palavras-chave:** Quina do cerrado, plantas medicinais, performance reprodutiva, prenhez.

## ABSTRACT

**Introduction:** Medicinal plants have been widely used by society in the treatment and prevention of various diseases, however without knowledge of the benefits or possible harm, and the population persists in the belief that plant products do not cause damage to the organism. *Strychnos pseudoquina*, is widely used in popular medicine and is used for various therapeutic purposes, however there are still no studies in the literature on its effects during pregnancy. **Objective:** To evaluate during the pregnancy of rats, repercussions of the aqueous extract of *S. pseudoquina* in relation to maternal toxicity and reproductive performance. **Materials and methods:** Wistar rats (male and female) were used, which after mating and pregnancy were confirmed, were randomly assigned to four experimental groups (n minimum = 11 rats / group): Control - rats treated with water; Treaty 75, Treaty 150 and Treaty 300 - Treated with plant extract in the doses of 75 mg / kg, 150 mg / kg and 300 mg / kg, respectively. The treatment with the aqueous extract was orally (gavage), during the entire pregnancy. On the 21st day of pregnancy, the rats were anesthetized and laparotomy was performed. Then the heart, liver, spleen and kidneys were removed and weighed. After removal of the uterus, implantation points, resorption (embryonic death) and numbers of live and dead fetuses were observed and counted. The ovaries were removed for observation and counting of corpus luteum. **Results:** The treatment with *S. pseudoquina* at a dose of 75mg / Kg caused an increase in water intake and food consumption. The Treated 150 group showed an increase in water and food intake, in the percentage of pre-implantation loss and a decrease in the number of corpus luteum. The treated 300 group showed a decrease in water intake, food consumption, relative liver mass, maternal weight gain, weight of the pregnant uterus, number of live and implanted fetuses. Increase in relative kidney mass, resorption, percentage of pre-implantation and post-implantation loss. **Conclusion:** The administration of aqueous extract of *S. pseudoquine*, at a dose of 300 mg / kg, in pregnant Wistar rats induces maternal toxicity, in addition to increasing embryonic losses. Therefore, treatment during pregnancy with this plant can be harmful, depending on the dose used.

**Keywords:** Quina do cerrado, medicinal plants, reproductive performance, pregnancy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Folhas e fruto de <i>S. pseudoquina</i> .....	13
<b>Figura 2</b> – Rata da linhagem Wistar utilizada no experimento.....	16
<b>Figura 3</b> – Fase estro com células queratinizadas e presença de espermatozoides.....	18
<b>Figura 4</b> – Médias e respectivos desvios-padrão dos pesos corpóreos (g) semanais de ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso de <i>Strychnos pseudoquina</i> ou água durante a prenhez.....	20
<b>Figura 5</b> – Média e respectivos desvios-padrão do consumo de ração (A) e ingestão hídrica (B) diários de ratas tratadas com o extrato aquoso de <i>Strychnos pseudoquina</i> ou água durante a prenhez.....	21

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1:** Média e desvios-padrão dos pesos relativo dos órgãos (g/100g) de ratas tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.....22
- Tabela 2:** Desempenho reprodutivo materno de ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.....23

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>OBRENSÃO DA PLANTA E PREPARO DO EXTRATO.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>ANIMAIS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3</b>	<b>SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Período de adaptação:.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Estudo piloto:.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Período de acasalamento: .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Período de tratamento:.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4</b>	<b>LAPAROTOMIA.....</b>	<b>18</b>
<b>3.5</b>	<b>DESEMPENHO REPRODUTIVO MATERNO .....</b>	<b>19</b>
<b>3.6</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define planta medicinal como sendo todo vegetal, ou parte dele, que contenham substâncias responsáveis por algum efeito terapêutico (BRASIL, 2014). A utilização de plantas medicinais, como terapia alternativa para o tratamento de enfermidades, tem sido uma prática muito comum por muitos séculos (DUTRA *et al.*, 2016). Os primeiros registros sobre o uso de planta medicinal foram datados no período de 2838-2698 a.C., onde foram catalogadas 365 espécies de ervas medicinais e venenos pelo imperador chinês Shen Nung (SIMON *et al.*, 2001; VALE, 2002). Posteriormente, no período de 1500 a.C. foram encontradas no manuscrito egípcio “Ebers Papyrus” informações de aproximadamente 700 drogas, sendo algumas utilizadas até a atualidade (DUARTE, 2006).

O uso de plantas iniciou-se por meio de conhecimento empírico, mas com o passar dos anos começaram a se basear em estudos científicos. No início, devido à escassez de informações, muitas plantas venenosas foram manipuladas pelos pesquisadores e utilizadas como medidas de profilaxia e tratamento. Somente no século XVIII, seus princípios ativos foram isolados e suas propriedades medicinais reveladas (DA CUNHA, 2003; PETROVSKA, 2012). Com o passar dos anos, o homem foi aprendendo a definir melhor as plantas para sua alimentação e alívio de doenças. Desta forma, as plantas medicinais passaram a ser utilizadas conscientemente como medicamentos alternativos, devido as práticas adquiridas ao longo dos séculos (FERREIRA e PINTO, 2010). O primeiro relato no país sobre o uso de plantas como remédio foi feita por Gabriel Soares de Souza, autor do Tratado Descritivo do Brasil, de 1587, que detalhava os produtos medicinais utilizados pelos índios. Mais de 200.000 espécies vegetais estão descritas no país e ao menos a metade destas espécies podem apresentar alguma atividade terapêutica (SILVA *et al.*, 2001).

O uso da medicina alternativa tem crescido consideravelmente em diversos países (EICCAM, 2013). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% da população mundial faz uso de medicamentos derivados de plantas medicinais, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (WHO, 2011; XIANG *et al.*, 2015). A Associação Brasileira de Indústrias de Fitoterápicos (ABIFITO) estima que a preferência pelo uso de medicamentos à base de produtos naturais cresce 15% ao ano (AMENI, 2011).

No Brasil, o uso de extratos naturais para tratamento de doenças crônicas e agudas resultam de uma longa tradição, sendo essa prática uma das mais importantes e expressivas do mundo, devido sua vasta biodiversidade e ao conjunto de crenças provenientes da miscigenação cultural indígena, africana e europeia (COSTA NETO *et al.*, 2005; SHERIDAN, 2012). Desde

a década de 1980, alguns documentos foram elaborados com intuito de adoção do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS), para que haja o reconhecimento de seus efeitos, logo orientando sobre sua utilização (BRASIL, 2006).

Muitas plantas já são reconhecidas pela ANVISA como tendo efeito terapêutico (BRASIL, 2010). Apesar do potencial farmacológico das drogas naturais ser promissor, muitas plantas não apresentam comprovação de sua segurança, sendo assim, a crença de que elas causam menor risco comparada as drogas sintéticas é enganosa, pois podem apresentar uma possível toxicidade ou outros efeitos adversos (JORDAN *et al.*, 2010; EKOR, 2014). Com isso, houve uma ampliação considerável do interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e crescente evolução das pesquisas com princípios ativos de plantas (TUROLLA e NASCIMENTO, 2006).

As plantas medicinais e os fitoterápicos são estruturados por misturas de compostos químicos, que são responsáveis pela sua ação no organismo. Estes compostos podem ter efeito aditivo, antagônico ou sinérgico resultando em uma interação medicamentosa, podendo alterar seu efeito e segurança (ALEXANDRE *et al.*, 2008), podendo acarretar vários efeitos indesejáveis, uma vez que podem apresentar substâncias deletérias ao organismo humano (EKOR, 2014; VEIGA-JÚNIOR *et al.*, 2005). No Brasil, as pesquisas realizadas para avaliar o uso seguro de plantas medicinais são escassas, bem como o controle sobre a comercialização em mercados públicos, lojas de produtos naturais e feiras livres. Por isso, considerando a visão científica, o uso dessas plantas deve ser feito com cautela devido a possibilidade de suas substâncias acarretarem riscos toxicológicos (VEIGA-JÚNIOR *et al.*, 2005).

As mulheres são as usuárias mais frequentes de plantas e produtos naturais, utilizando-as para o tratamento de diversos problemas de saúde reprodutiva, tais como infertilidade, problemas menstruais, menopausa e disfunções da gravidez (KENNEDY *et al.*, 2013). Além disso, é comum gestantes buscarem em produtos naturais a solução para minimizar alguns sintomas advindos da gestação, por acreditarem que eles não farão mal à sua saúde e a do embrião (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Entretanto, não há dados suficientes para delimitar e definir as consequências maternas devido à utilização desses produtos (RANGEL e BRAGANÇA, 2009; OLIAEE *et al.*, 2014). As informações do uso de plantas medicinais devem ser fundamentadas em evidências científicas sobre risco ou benefício de sua utilização, através de testes experimentais, ensaios farmacodinâmicos e toxicológicos (LAPA *et al.*, 2004). Já foram comprovados experimentalmente em animais e seres humanos os efeitos adversos de variadas plantas durante a gestação, porém muitas ainda necessitam de mais investigações (DAMASCENO *et al.*, 2002).

Muitas mulheres fazem o uso de plantas na intenção de provocar aborto, que consiste na interrupção da gravidez pela morte do embrião ou feto, junto com os anexos (RODRIGUES *et al.*, 2011). Porém, dependendo do período de gestação nos quais os agentes entram em contato com o organismo materno, essa exposição pode não acarretar em aborto, mas resultar em diferentes respostas que variam desde um efeito anti-implantação, alterações funcionais ou morfológicas, retardo geral de desenvolvimento, incidência de malformações até letalidade (DAMASCENO *et al.*, 2008). Esses efeitos podem ocorrer porque alguns princípios ativos podem atravessar a barreira placentária e atingir o feto, especialmente no primeiro trimestre de gestação (RODRIGUES *et al.*, 2011; ARAUJO *et al.*, 2016).

Os estudos em humanos são bastante restritos por questões éticas e algumas variáveis que não podem ser controladas (DAMASCENO *et al.*, 2002). Portanto, se faz necessário a utilização de modelos experimentais para as pesquisas científicas, pois, mesmo não sendo substitutos ideais para os humanos, evidencia-se que esses estudos são satisfatórios para determinar o risco para a saúde humana e deliberar medidas de tratamento, profilaxia e diagnóstico de diversas enfermidades (ECOBICHON, 2001; CHORILLI *et al.*, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2008; BRANCO *et al.*, 2011).

Estudos realizados com roedores comprovam que a utilização de plantas como boldo (*Coleus barbatus*) (ALMEIDA e LEMONICA, 2000), camomila-do-campo (*Artemisia annua*) (ABOLAJI *et al.*, 2014), arruda (*Ruta chalepensis*) (GONZALES *et al.*, 2006) e *Pfaffia glomerata* (ginseng) (TOLEDO *et al.*, 2004) durante a gravidez produz efeito abortivo. Outras pesquisas mostraram que o uso de noni (*Morinda citrifolia*) (MULLER, 2009), *sangra d' água* (*Croton urucurana B.*) (MORAES-SOUZA *et al.*, 2017) e *neem* (*Azadirachta indica*) (DALLAQUA *et al.*, 2013) causam efeito prejudicial a gestantes e acarretam dano a prole, como malformações congênitas.

Apesar de haver comprovação terapêutica acerca dos efeitos adversos de várias plantas, sabe-se que algumas não possuem dados sobre o quão nocivo os seus compostos químicos podem ser para o processo reprodutivo. Um exemplo de planta que permanece sem esses dados e é comumente utilizada como medicamento é a *Strychnos pseudoquina* (FIGURA 1), nativa do cerrado brasileiro e de fácil acesso pela população.



**Figura 1** – Folhas e fruto de *S. pseudoquina*.

Fonte: Herbário da Universidade Federal de Mato Grosso

Também conhecida como quina do cerrado, falsa quina e quina do campo, a *Strychnos pseudoquina* pertence à família Loganiaceae e gênero *Strychnos*, contando com cerca de 200 espécies presentes no mundo. É nativa do cerrado da América do Sul e bastante conhecida pelos seus potenciais metabólitos secundários (THONGPHASUK *et al.*, 2003; PHILIPPE *et al.*, 2004; ADEBOWALE *et al.*, 2014). Apesar de apresentar propriedades químicas terapêuticas, compostos isolados das espécies *S. panamensis* e *S. nux-vomica* podem apresentar toxicidade devido à presença de alcaloide estricnina (SILVA *et al.*, 2005a; PATEL *et al.*, 2017). Trata-se de uma árvore de médio porte e seu tamanho varia entre 3 a 5 metros de altura, possui casca grossa, folha oval, coriácea, frutos arredondados e de coloração amarela (CRUZ, 1979; CORRÊA, 1984; LORENZI, 1998).

Na medicina popular é citada como tônico amargo e febrífugo, sendo as partes mais utilizadas a entrecasca e as folhas, para tratamento de problemas hepáticos, gástricos e hipoglicemiante (DA SILVA *et al.*, 2005; DA SILVA *et al.*, 2010). Na entrecasca da *S. pseudoquina* foi detectada a presença de alcaloides (nor-dihidrotoxiferina e estricnina) (FRANCO *et al.*, 1969), flavonoides (quercetina-3-O-metil e estricnobiflavona) (LAGE *et al.*, 2013) e ácidos fenólicos (MONACHE *et al.*, 1969; NICOLETTI *et al.*, 1984; SILVA *et al.*, 2005; GONTIJO *et al.*, 2018; COSENZA *et al.*, 2019).

Bonamin *et al.* (2011) demonstraram que o extrato metanólico das folhas de *S. pseudoquina*, na dose de 250 mg/kg em ratos Wistar machos durante 14 dias, possui efeito benéfico para tratamento de lesões gástricas, corroborando o estudo de Silva *et al.* (2005) que

na mesma dose também observaram efeito citoprotetor sobre as lesões gástricas induzidas experimentalmente em camundongos. Outros estudos comprovaram que as purificações de alguns compostos desta planta são promissoras para o tratamento de leishmaniose ocasionada pelas espécies *L. amazonensis* e *L. infantum* (LAGE et al., 2013; LAGE et al., 2015). Em contrapartida verificou em estudos *in vitro* e *in vivo* efeitos genotóxicos e quebra de DNA em *Salmonella typhimurium* utilizando extrato etanólico das folhas (SANTOS et al., 2006; GONTIJO et al., 2018) e da entrecasca de *S. pseudoquina* (GONTIJO et al., 2018). Estes estudos recomendaram cautela no preparo e utilização desta planta.

O estudo com esta planta e sua aplicabilidade para fins terapêuticos permitirá que se estabeleça diferenças entre os efeitos reais em relação com a dose administrada, além de confirmar se os relatos de seu uso não passam basicamente de crenças. Além disso, um levantamento etnofarmacológico mostrou que a *S. pseudoquina* é amplamente utilizada na gestação para fins abortivos por populações quilombolas na região centro-oeste (RODRIGUES, 2007). Entretanto, ainda não há na literatura trabalhos que avaliam o possível potencial abortivo da quina do cerrado ou avaliando os efeitos no organismo materno em modelo experimental. Diante disso, é de suma importância que extratos naturais ou medicamentos derivados de plantas devem ser adequadamente testados antes de serem usados durante a gestação, a fim de alertar a população sobre seus riscos e benefícios no organismo. Portanto, a hipótese deste trabalho é que a *S. pseudoquina* apresente seu efeito abortivo e induza toxicidade materna prejudicando o desempenho reprodutivo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os efeitos do tratamento com o extrato aquoso de *S. pseudoquina* durante a prenhez de ratas Wistar em relação à toxicidade e performance reprodutiva.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar os efeitos do tratamento com extrato aquoso de *S. pseudoquina* em ratas prenhes quanto:

- Ao peso corpóreo;
- Ao consumo de ração;
- À ingestão hídrica;
- Ao peso relativo de órgãos;
- Desempenho reprodutivo materno;

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 OBRENCÃO DA PLANTA E PREPARO DO EXTRATO

Espécies da entrecasca da *Strychnos pseudoquina* foram coletadas no município de Barra do Garças-MT, no período vespertino, entre fevereiro e março de 2018. A planta foi identificada e autenticada por especialistas do Departamento de Botânica da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), onde uma exsicata foi depositada (UFMT/CUA 10164).

A entrecasca da planta foi dessecada em estufa à temperatura de 40°C. Depois, o material seco passou pelo processo de trituração em liquidificador e a extração foi realizada por decocção na proporção de 30 g de pó para 1 litro de água filtrada. O extrato foi resfriado sob agitação, filtrado e sua concentração determinada em mg/mL por meio do cálculo do peso seco. Alíquotas do extrato foram acondicionadas a -20°C até o momento do consumo.

#### 3.2 ANIMAIS

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar (Figura 2), machos e fêmeas, em idade reprodutiva (em torno de 120 dias de vida) e pesando aproximadamente 220 gramas (g). Os animais foram obtidos do Biotério da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB-UNICAMP). Os procedimentos e manuseios realizados nos animais seguiram as orientações fornecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e autorizados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFMT, Brasil (Protocolo n° 23108.931139/2018-31).



**Figura 2:** Rata da linhagem Wistar utilizada no experimento. Fonte: Fisiotox

### 3.3 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL

Foi dividida em 3 períodos: adaptação, acasalamento e tratamento.

**3.3.1 Período de adaptação:** Os animais passaram por um período de aclimação de 7 dias no Laboratório de Fisiologia de Sistemas e Toxicologia Reprodutiva (FisioTox), da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), permanecendo em gaiolas coletivas de polietileno forradas com maravalha, com capacidade máxima de 4 animais, sob temperatura ( $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ), fotoperíodo (ciclo claro e escuro de 12 horas) e umidade ( $50 \pm 10\%$ ) controlados. Água e ração foram fornecidas à vontade.

**3.3.2 Estudo piloto:** Nesta etapa, as ratas da linhagem Wistar foram agrupadas a fim de determinar uma curva dose-efeito para estabelecer a dose que foi utilizada para avaliação dos efeitos da planta. Um grupo de ratas não prenhes receberam água filtrada (veículo) e constituiu o Grupo Controle. Outros grupos receberam diferentes doses do extrato aquoso da planta (número amostral de 5 ratas/grupo). Inicialmente, a dose foi de 100 mg/Kg com aumento crescente sendo os demais grupos com doses de 200, 300, 400 e 800mg/Kg, a partir deste tratamento foi observado que a dose NOAEL (dose mais alta na qual não se observa efeito tóxico ou adverso) foi de 300mg/kg e a LOAEL (dose mais baixa na qual observou o efeito tóxico ou adverso) foi a de 400mg/Kg (dados não mostrados). Os grupos tratados durante a prenhez receberam as doses de 300, 150 e 75 mg/Kg respectivamente a fim de se obter uma curva dose efeito.

**3.3.3 Período de acasalamento:** Após o período de adaptação, iniciou-se o período de acasalamento, onde as ratas foram distribuídas quatro a quatro em gaiolas de polietileno, com cama de maravalha, na presença de um rato macho durante o período noturno. Na manhã subsequente, foi realizado o esfregaço vaginal para obtenção de material citológico e posterior análise em microscopia de luz. A presença de espermatozoide e características da fase estro do ciclo estral confirmaram o diagnóstico de prenhez (Figura 3) e este foi considerado o dia zero de prenhez (VOLPATO *et al.*, 2008). O procedimento para acasalamento teve duração máxima de 15 dias para cada animal, que compreende cerca de 3 ciclos estrais, e foi realizado até obtenção do número amostral ( $n$  mínimo=11/grupo). Em seguida, as ratas prenhes foram randomizadas para comporem os grupos experimentais.



**Figura 3:** Fase estro com células queratinizadas e presença de espermatozoides.

Fonte: Damasceno *et al.*, 2008 – Anomalias Congênitas: Estudos Experimentais

As ratas foram distribuídas de maneira aleatória, por meio de um sorteio, em 4 grupos experimentais (n mínimo=11 ratas por grupo).

- **Controle:** Ratas prenhes tratadas com água (veículo);
- **Tratado 75:** Ratas prenhes tratadas com extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* na dose de 75 mg/kg;
- **Tratado 150:** Ratas prenhes tratadas com extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* na dose de 150 mg/kg;
- **Tratado 300:** Ratas prenhes tratadas com extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* na dose de 300 mg/kg.

**3.3.4 Período de tratamento:** As ratas foram colocadas em gaiolas individuais para acompanhamento e avaliação dos resultados da prenhez. Essas ratas foram tratadas diariamente com água ou extrato da planta. As doses do extrato de *S. pseudoquina* foram de 75, 150 e 300 mg/kg baseado no estudo piloto. A administração foi feita do dia 0 até o 21º dia de prenhez, por via oral (gavagem) no período da manhã, sendo as doses ajustadas diariamente, de acordo com o peso dos animais. Peso corpóreo, ingestão de água e consumo de ração foram avaliados semanalmente até o final da prenhez. O ganho de peso materno foi calculado pela diferença entre os pesos corpóreos observados nos dias 0 e 21º da prenhez.

### 3.4 LAPAROTOMIA

Na manhã do 21º dia de prenhez, as ratas foram anestesiadas com Tiopental sódico (Thiopentax® - dose de 120 mg/Kg de peso corporal) e posteriormente foi realizada a

laparotomia com exposição de cornos uterinos. Em seguida, foram retirados e pesados o coração, fígado, baço e rins para obtenção do peso relativo de cada órgão, pela equação: peso relativo do órgão = (peso do órgão / peso final) x 100, em que o peso final corresponde ao peso da rata no 21º dia menos o peso da ninhada. O resultado foi então expresso em g/100 g.

### 3.5 DESEMPENHO REPRODUTIVO MATERNO

Após retirada do útero, foram observados e contados os pontos de implantação, reabsorção (morte embrionária) e números de fetos vivos e mortos. Os ovários foram retirados para observação e contagem de corpos lúteos, com auxílio de fotolupa. As placentas foram pesadas em balança analítica, livres de membrana e cordão umbilical. Foram calculadas as porcentagens de perda pré-implantação (taxa de perda de embriões no período que antecede a implantação) pela seguinte equação matemática (DAMASCENO *et al.*, 2008):

$$\% \text{ perdas pré - implantação} = \left( \frac{n^{\circ} \text{ de corpos lúteos} - n^{\circ} \text{ de implantação}}{n^{\circ} \text{ de corpos lúteos}} \right) \times 100$$

A morte dos embriões após seu processo de implantação é denominada de porcentagem de perda pós-implantação e foi calculada pela seguinte equação matemática (DAMASCENO *et al.*, 2008):

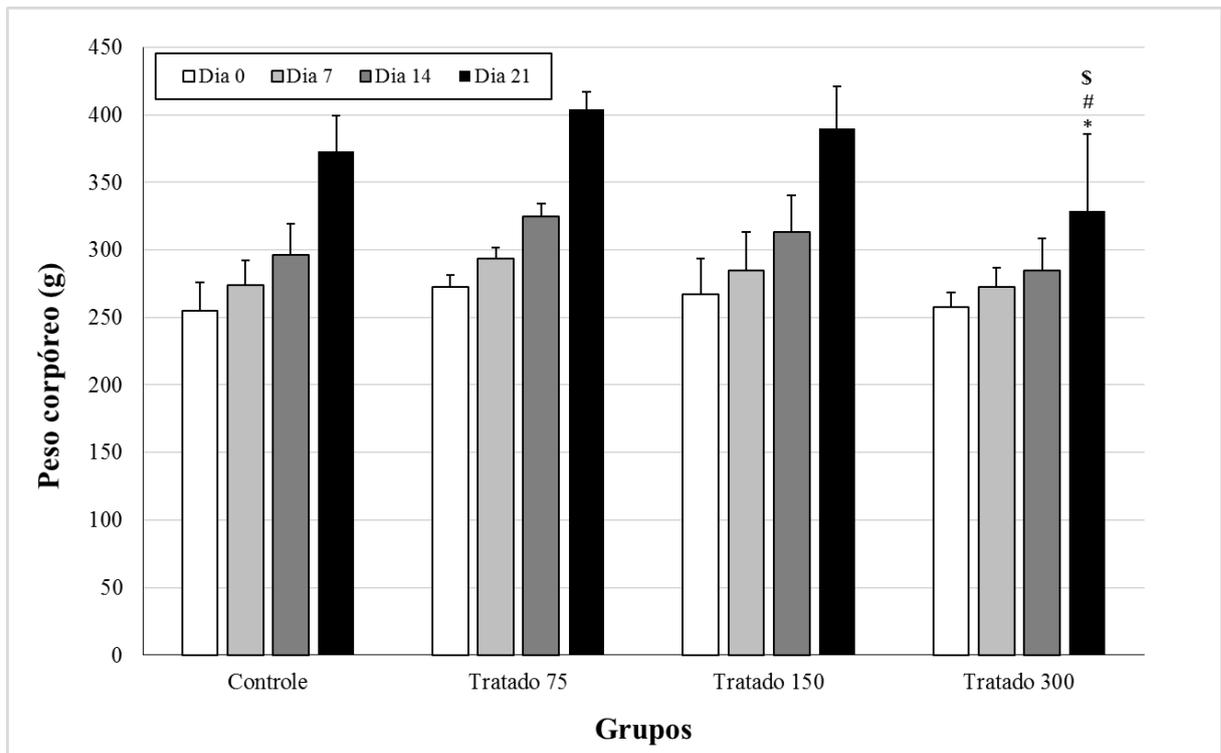
$$\% \text{ perdas pós - implantação} = \left( \frac{n^{\circ} \text{ de implantações} - n^{\circ} \text{ de fetos vivos}}{n^{\circ} \text{ de Implantações}} \right) \times 100$$

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para valores médios, os resultados obtidos foram analisados pelo teste de Análise de Variância (ANOVA) seguido do pós-teste de Tukey. Para a comparação das porcentagens, utilizou-se o teste Exato de Fisher. Foi considerado como nível de significância estatística, o limite de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### 4 RESULTADOS

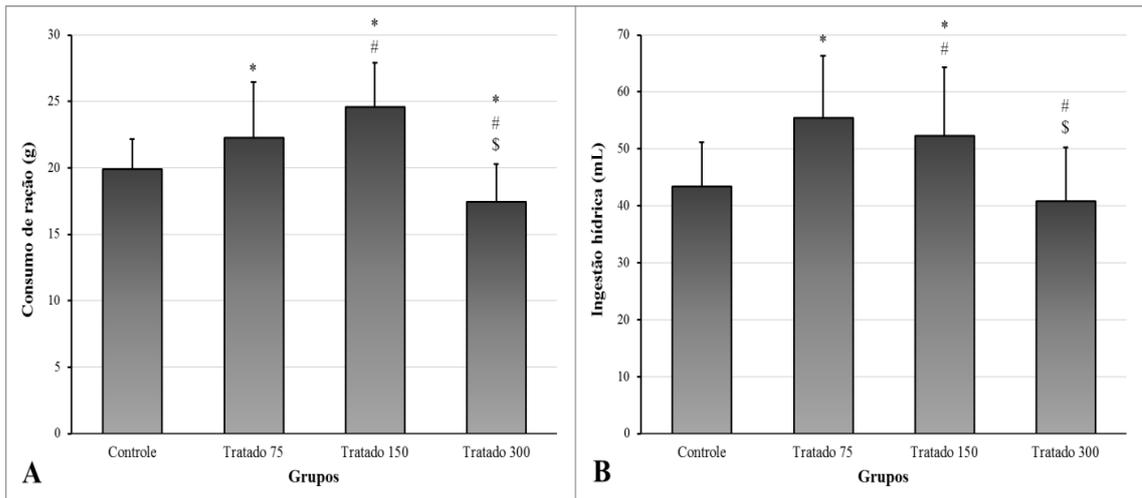
A figura 4 mostra o peso corpóreo das ratas. O ganho de peso foi progressivo durante toda a prenhez. No grupo Tratado 300 houve menor peso corpóreo dos animais no 21º de prenhez comparados aos demais grupos.



**Figura 4:** Médias e respectivos desvios-padrão dos pesos corpóreos (g) semanais de ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.

\*  $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Controle; #  $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Tratado 75; \$  $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Tratado 150 (ANOVA seguido de teste de Tukey)

A figura 5 mostra o consumo médio diário de ingestão hídrica e consumo alimentar durante a prenhez. No grupo Tratado 75 houve aumento de ambos os consumos em relação ao grupo Controle. No grupo Tratado 150 houve aumento nos consumos comparado aos grupos Controle e Tratado 75. O consumo alimentar foi menor no grupo Tratado 300 em relação aos demais grupos. Além disso, a ingestão hídrica neste mesmo grupo diminuiu comparado aos grupos Controle e Tratado 75.



**Figura 5:** Média e respectivos desvios-padrão do consumo de ração (A) e ingestão hídrica (B) diários de ratas tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.

\* $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Controle; # $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Tratado 75; \$ $p < 0,05$ -Diferente do Grupo Tratado 150 (ANOVA seguido de teste de Tukey)

A Tabela 1 apresenta o peso relativo dos órgãos. O tratamento com extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* na maior dose aumentou significativamente os rins em relação ao grupo Controle.

**Tabela 1:** Média e desvios-padrão dos pesos relativo dos órgãos (g/100g) de ratas tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.

	Grupos			
	Controle (n=12)	Tratado 75 (n=11)	Tratado 150 (n=11)	Tratado 300 (n=12)
Coração (g)	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,33 ± 0,04
Fígado (g)	3,92 ± 0,37	4,37 ± 0,39	4,15 ± 0,23	3,70 ± 0,63
Baço (g)	0,23 ± 0,05	0,21 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,23 ± 0,05
Rins (g)	0,28 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,31 ± 0,02*

\*  $p < 0,05$  - Diferente do Grupo Controle; #  $p < 0,05$  - Diferente do Grupo Tratado 75 (ANOVA seguido de teste de Tukey)

A tabela 2 mostra o desempenho reprodutivo materno. Os animais do grupo Tratado 75 apresentaram aumento no número de fetos mortos em relação ao grupo Controle. O grupo Tratado 150 apresentou aumento no número de corpos lúteos comparado aos grupos Controle e Tratado 75, e aumento de perdas pré-implantação em relação ao grupo Tratado 75. O grupo tratado 300 apresentou aumento das taxas de perdas pré e pós-implantação e diminuição do ganho de peso materno em relação aos demais grupos. Esse mesmo grupo também apresentou diminuição nos corpos lúteos, implantações e fetos vivos em relação ao grupo Tratado 150, e aumento nas reabsorções em relação ao grupo Tratado 75. Além disso, este grupo apresentou diminuição no peso do útero gravídico (PUG) em relação aos grupos Tratados 75 e 150 e diminuição no ganho de peso materno (GPM) menos o peso do útero gravídico (PUG) comparado os grupos Controle e Tratado 75.

**Tabela 2:** Desempenho reprodutivo materno de ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* ou água durante a prenhez.

	<b>Grupos</b>			
	<i>Controle</i> (n=12)	<i>Tratado 75</i> (n=11)	<i>Tratado 150</i> (n=11)	<i>Tratado 300</i> (n=12)
Prenhez a termo (N)	12	11	11	12
Corpo lúteo				
Total (N)	160	148	178	160
Média ± DP <sup>a</sup>	13,33 ± 1,16	13,5 ± 0,82	16,18 ± 1,33 <sup>#</sup>	13,33 ± 1,61 <sup>\$</sup>
Implantações				
Total (N)	140	136	157	117
Média ± DP <sup>a</sup>	11,67 ± 2,43	12,36 ± 2,80	14,27 ± 3,52	9,75 ± 4,29 <sup>\$</sup>
Fetos vivos				
Total (N)	134	128	150	94
Média ± DP <sup>a</sup>	11,17 ± 2,44	11,64 ± 3,23	13,64 ± 3,5	7,83 ± 5,86 <sup>\$</sup>
Fetos mortos				
Total (N)	0	4	0	1
Média ± DP <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00	0,36 ± 0,50	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,29
Reabsorções				
Total (N)	7	4	7	22
Média ± DP <sup>a</sup>	0,58 ± 0,51	0,36 ± 0,67	0,64 ± 0,92	1,83 ± 1,95 <sup>#</sup>
Perda pré-implantação (%) <sup>b</sup>	12,5	8,11	11,80 <sup>#</sup>	26,89 <sup>##</sup>
Perda pós-implantação (%) <sup>b</sup>	4,29	5,88	4,46	19,66 <sup>##</sup>
Ganho de peso materno - GPM (g) <sup>a</sup>	118,17±12,7	132,0 ± 15,1	136,64 ± 16,47	72,1±50,5 <sup>##</sup>
Peso do útero gravídico - PUG(g) <sup>a</sup>	76,54 ± 19,0	86,18 ± 20,55	100,23 ± 20,36	54,85 ± 41,93 <sup>\$</sup>
GPM menos o PUG (g) <sup>a</sup>	41,63 ± 14,99	45,82 ± 24,41	36,40 ± 12,57	17,23± 14,68 <sup>##</sup>

Dados mostrados como média ± desvio-padrão (DP) e proporções (%).

\*p<0,05-Diferente do Grupo Controle; #p<0,05-Diferente do Grupo Tratado 75; \$p<0,05-Diferente do Grupo Tratado 150 (<sup>a</sup>ANOVA seguido de teste de Tukey; <sup>b</sup>Teste Exato de Fisher)

## 5 DISCUSSÃO

Apesar de seus fins terapêuticos, as plantas medicinais podem apresentar substâncias tóxicas ao organismo (SANTOS, 2012). Neste sentido, são essenciais estudos para avaliar seu potencial tóxico, mesmo que seja bastante utilizado pela população, a fim de comprovar sua eficácia, segurança e selecionar uma dose confiável (FARSI *et al.*, 2013). Isso pode ser comprovado no presente estudo, onde foi verificado que doses mais elevadas do extrato aquoso de *Strychnos pseudoquina* causaram toxicidade materna, confirmada pela diminuição de peso corpóreo, ingestão de comida e água, e alteração do peso dos rins. Essa toxicidade alterou o desempenho reprodutivo materno, aumentando as perdas embrionárias, antes e após o processo de implantação.

A performance reprodutiva materna pode sofrer interferências ocasionadas pela toxicidade induzida por uma substância, podendo ser expressa pela perda de peso corporal, redução do consumo de água e alimento, diminuição da locomoção e alterações do peso relativo de órgãos (CHRISTIAN, 2007; BELLEI *et al.*, 2012). No período gestacional, é comum que haja aumento progressivo do peso corpóreo devido ao crescimento fetal e seus anexos (IESSI *et al.*, 2010). No presente estudo, independente do tratamento com extrato aquoso de *S. pseudoquina* o ganho de peso corpóreo foi progressivo durante a prenhez. No entanto, o grupo tratado com maior dose apresentou diminuição no peso corporal no final da gestação. A diminuição do peso pode ser devido a diversas respostas, incluindo anorexia, toxicidade sistêmica ocasionada pelo tratamento, baixo peso fetal ou diminuição do número de fetos devido perdas embrionárias (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1996). Isso pode ser verificado em nosso estudo, que apresentou diminuição na ingesta alimentar e aumento nas perdas fetais.

O grupo tratado em maior dose com extrato da planta apresentou baixo consumo alimentar e de água em contraste aos grupos tratados em menores doses no qual houve um aumento no consumo alimentar e de água. O período gestacional é caracterizado inicialmente pelo anabolismo e posteriormente o catabolismo, a fim de beneficiar o feto sem ocasionar dano materno, assim o consumo alimentar geralmente é maior durante essa fase (RUDGE *et al.*, 2000; VOLPATO *et al.*, 2006). Na gestação, o nível de progesterona no soro aumenta, que estimula alguns mecanismos orexígenos e faz com que os animais aumentem o seu consumo alimentar (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1996; GRUESO *et al.*, 2001). Alterações no consumo alimentar e na ingestão hídrica são parâmetros de toxicidade após

exposição á substâncias tóxicas (SOARES *et al.*, 2015). Essa redução no consumo pode ser indício que a dose maior tenha promovido um efeito tóxico no organismo.

As alterações do peso relativo de órgão podem ser evidências para classificar uma dose como prejudicial aos órgãos vitais e avaliar sinais de toxicidade (GONZALEZ e SILVA, 2003; DE JONG e VAN LOVEREN, 2007; MULLER, 2009). O grupo Tratado 300 maior peso dos rins. Os rins tem como função principal realizar homeostasia, regulando a quantidade de eletrólitos e água, reabsorvendo substâncias e eliminando resíduos metabólicos (SODRÉ *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2016). O rim etsá entre os órgãos mais afetados quando administramos substâncias químicas, e podem apresentar danos renais e hepáticos em doses tóxicas, como nefrotoxicidade e inflamações (CHAN *et al.*, 2010; MAALEJ *et al.*, 2017). Este resultado reforça os resultados de peso corporal, ingestão hídrica e consumo alimentar, indicando uma possível toxicidade quando administramos extrato aquoso de *S. pseudoquina* na dose de 300 mg/Kg.

Na gestação, para o processo de implantação ser bem-sucedido são necessários processos complexos e organizados, que ocorrem entre útero e embrião (STAUN-RAM & SHALEV, 2005). Caso esse processo não ocorra de forma ordenada, a implantação não é concluída ou será defeituosa, levando a alguns efeitos adversos ao decorrer da prenhez (CHA *et al.*, 2012). O tratamento com extrato aquoso de *S. pseudoquina* no grupo Tratado 300, ocasionou um aumento na porcentagem de perda pré-implantação e pós-implantação. A taxa de implantação está associada ao número de corpos lúteos, pois são indicadores de sucesso da implantação do blastocisto no endométrio (SANTOS *et al.*, 2016). Quando o organismo materno é exposto a determinadas substâncias em doses tóxicas, dependendo do período gestacional podem ocorrer diferentes efeitos, variando de anti-implantação, alterações morfológicas e funcionais no feto, culminando até a morte embrionária (DAMASCENO *et al.*, 2008). Estudos sobre o efeito do uso de plantas medicinais na fertilidade observaram aumento das mortes embrionárias devido a presença de flavonoides e alcaloides (HYACINTH & NWOCHA, 2011). Como essas substâncias estão presentes em grande quantidade na casca de *S. pseudoquina*, isso pode explicar a ação contraceptiva ou abortiva da planta (COSENZA *et al.*, 2019).

O adequado ganho de peso materno e seu estado nutricional são importantes para um bom desenvolvimento da gestação (NOMURA *et al.*, 2012). Contudo, tanto o ganho de peso materno quanto o peso do útero gravídico no grupo tratado com maior dose foram diminuídos. Além disso, os animais desse grupo apresentaram diminuição no consumo alimentar, aumento de perdas pré-implantação e pós-implantação, e menor peso fetal por rata (dado não mostrado),

fatores estes que contribuem para diminuição do ganho de peso materno (DAMASCENO *et al.*, 2012; SOARES *et al.*, 2015).

Nossos dados confirmam a relevância de pesquisas que avaliam os efeitos de plantas utilizadas pela população, principalmente quando o uso ocorrer durante a gestação. Como o tratamento com a maior dose do extrato de *S. pseudoquina* promoveu efeitos prejudiciais para na prenhez de ratas, isso mostra o perigo de se utilizar plantas medicinais sem comprovação científica.

## 6 CONCLUSÃO

Baseado nos resultados obtidos, conclui-se que a administração do extrato aquoso de *S. pseudoquina*, na dose de 300 mg/Kg, em ratas Wistar prenhes induz toxicidade materna, além de aumentar as perdas embrionárias. Portanto, o tratamento durante a gestação com esta planta pode ser prejudicial, dependendo da dose utilizada.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOLAJI, A. O. *et al.* *Artemisia annua* as a possible contraceptive agent: a clue from mammalian rat model. **Natural Product Research**, v. 28, n. 24, p. 2342–2346, 2014.
- ADEBOWALE, A. *et al.* Comparative foliar epidermal micromorphology of Southern African *Strychnos L.* (Loganiaceae): Taxonomic, ecological and cytological considerations. **Plant Systematics and Evolution**, v. 300, n. 1, p. 127–138, 2014.
- ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; & SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 455–463, 2008.
- ALMEIDA, A. S. *et al.* Valores de referência de parâmetros bioquímicos no sangue de duas linhagens de camundongos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 6, p. 429–432, 2008.
- ALMEIDA, F. C. G.; & LEMONICA, I. P. The toxic effects of *Coleus barbatus B.* on the different periods of pregnancy in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.73, n. 1–2, p. 53–60, 2000.
- AMENI, A. Z. **Avaliação dos possíveis efeitos tóxicos do extrato fluido de *Cassearia sylvestris* em ratos Wistar.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2011.
- ARAÚJO, C. *et al.* Use of Medicinal Plants with Teratogenic and Abortive Effects by Pregnant Women in a City in Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 38, n. 03, p. 127–131, 2016.
- BELLEI, P. M. *et al.* Efeito da ipriflavona sobre ratas Wistar e suas ninhadas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p. 22-27, 2012.
- BRANCO, A. C. S. C. *et al.* Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos de Ratos Wistar e Camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George Biochemical and Hematological Parameters of Wistar Rats and Swiss Mice in the Professor Thomas George. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.15, n. 2, p. 209-214, 2011.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da Central de Medicamentos.** Brasília, DF, 2006.
- BRASIL, Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC nº 26, de 13 de maio.** 2014.
- BRASIL, Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC nº 10, de 09 de março.** Brasília, DF, 2010.
- CHA, J., SUN, X., & DEY, S. K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. **Nature Medicine**, v. 18, n. 12, p. 1754-1767, 2012.

CHAN, YIN-CHING *et al.* Beneficial effects of yam on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 1, p. 161-167, 2010.

CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. Animais de laboratório: o camundongo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, p.11- 23, 2007.

CHRISTIAN, M. S. Test Methods for assessing female reproductive and development toxicology. In: Hayes A.W., editor. **Principles and methods of toxicology**. Philadelphia: Taylor & Francis. p.1641-1704, 2007.

CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e exóticas cultivadas**. v.3, Rio de Janeiro, p.10, 1984.

COSENZA, G. P. *et al.* Chemical characterization, antihyperlipidaemic and antihyperglycemic effects of *Brazilian bitter* quina species in mice consuming a high-refined carbohydrate diet. **Journal of Functional Foods**, v. 54, p. 220–230, 2019.

COSTA NETO, E. M. *et al* Utilização de plantas medicinais relacionadas a eventos do ciclo reprodutivo feminino no distrito de Oliveira dos Campinhos, Santo Amaro, Bahia. **Sitientibus Série Ciências Biológicas**, v. 5, p. 125-127, 2005.

CRUZ, G.L. **Dicionário das Plantas Uteis do Brasil**. Rio de Janeiro, Civilização Brasileira, p. 515, 1979.

DA CUNHA, A. P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes ativos e fitoterapia. In: **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. 1ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

DA SILVA, M. A. B. *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 4, p. 549–562, 2010.

DA SILVA, M. A. *et al.* Evaluation of *Strychnos pseudoquina* ST. HIL. Leaves Extract on Gastrointestinal Activity in Mice. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 8, p. 881–885, 2005.

DALLAQUA, B. *et al.* Azadirachta indica treatment on the congenital malformations of fetuses from rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 3, p. 1109–1113, 2013.

DAMASCENO, D. C. *et al.* Anomalias congênitas: estudos experimentais. Belo Horizonte: **Coopmed**, 2008.

DAMASCENO, D. C. *et al.* Diabetic Rats Exercised Prior to and During Pregnancy: Maternal Reproductive Outcome, Biochemical Profile, and Frequency of Fetal Anomalies. **Reproductive Sciences**. v. 20, n. 7, p. 730-738, nov. 2012

DAMASCENO, D. C.; VOLPATO, G. T.; LEMONICA, I. P. A review of antifertility folkloric plants tested in laboratory animals. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 5, n. 1, p. 19-26, 2002.

DE JONG, W. H.; VAN LOVEREN, H. Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study. **Methods**, v. 41, n. 1, p. 3-8, 2007.

DUARTE, M.C.T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, n. 7, 2006.

DUTRA, R.C. *et al.* Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological research**. v.11, p.24-29, 2016.

ECOBICHON, D.J. Toxicity Testing. In: KRIEGER, R. **Handbook of Pesticide Toxicology**. San Diego, USA: Academic Press, Cap. 10, 2001.

EICCAM: European Information Center for Complementary and Alternative Medicine 2013. Disponível em <<http://www.eicam.eu/pdis/eiccambrochurecomplete.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2019.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in Neurology**, v.4, p.177, 2014.

FARSI, E. *et al.* Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a standardized methanolic extract of *Ficus deltoidea* leaves. **Clinics**, v.68 n.6, p.865-875, 2013.

FERREIRA, V. F.; & PINTO, A. C. **A fitoterapia no mundo atual**. Quimica Nova, v. 33, n. 9, p. 1829-1829, 2010.

FRANCO, D. M.; ALDO, P. T.; & MARINI, G. B. The occurrence of nor-dihydrotoxiferine in *Strychnos pseudoquina* A. St. Hil. **Tetrahedron letters**, v. 25, p. 2009–2010, 1969.

GONTIJO, D. C. *et al.* Assessment of the phenolic content, mutagenicity and genotoxicity of ethanolic extracts of stem bark and leaves from *Strychnos pseudoquina* A. St.-hil. **Drug and Chemical Toxicology**, 2018.

GONZALES, J. *et al.* Efectoembriotóxico y teratogénico de *Rutachalepensis* L. «ruda», enratón (*Mus musculus*). **Revista Peruana Biología**, v.13, n. 3, p. 223-226, 2006.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, p. 179-198, 2003.

GRUESO, E.; ROCHA, M.; & PUERTA, M. Plasma and cerebrospinal fluid leptin levels are maintained despite enhanced food intake in progesterone-treated rats. **European Journal of Endocrinology**. v. 144, p. 659–665, 2001.

HYACINTH, A. A., NWOCHA, U. C. Antifertility activity of aqueous ethanolic extract of *Hymenocardia acida* stem bark in female rats. **Iranian journal of reproductive medicine**, v. 9, n. 3, p. 217, 2011.

IESSI, I. L. *et al.* Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: Maternal and fetal repercussions. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, n. 1, p. 37, 2010.

JORDAN, S.A.; CUNNINGHAM, D.G.; & MARLES, R.J. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.243, n.2, p.198–216, 2010.

KENNEDY, D. A. *et al.* Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 1, p. 355, 2013.

LAGE, P. S. *et al.* *Strychnos pseudoquina* and its purified compounds present an effective in vitro antileishmanial activity. Evidence-Based **Complementary and Alternative Medicine**, 2013.

LAPA, A. J. *et al.* Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**, Porto Alegre: UFRGS, Porto Alegre, Brasil, 2004.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. 2.ed. Nova Odessa, Plantarum. p.368, 1998.

MAALEJ, A. *et al.* Olive phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 106, p.455-465, 2017.

MORAES-SOUZA, R. Q. *et al.* Adverse effects of *Croton urucurana* B. exposure during rat pregnancy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 199, p. 328–333, 2017.

MULLER, J. C. *et al.* *Morinda citrifolia* L. (Noni): In vivo and in vitro reproductive toxicology. **Journal of Ethnopharmacology**, v.121, n. 2, p. 229-233, 2009.

MÜLLER, J. C. *et al.* *Morinda citrifolia* L. (Noni): In vivo and in vitro reproductive toxicology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 2, p. 229–233, 2009.

NICOLETTI, M. *et al.* Flavonoids and Alkaloids From *Strychnos pseudoquina*. **Journal of Natural Products**, v. 47, n. 6, p. 953–957, 1984.

NOMURA, R. M. Y. *et al.* Influência do estado nutricional materno, ganho de peso e consumo energético sobre o crescimento fetal, em gestações de alto risco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 34, n. 3, p. 107-112, 2012.

OLIAEE, D. *et al.* Evaluation of cytotoxicity and antifertility effect of *artemisia kopetdaghensis*. Advances in **Pharmacological Sciences**, p. 1-5, 2014.

OLIVEIRA, B. E. D. *et al.* Estudo Fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Phyllanthus Niruri* (Quebra-Pedra) em *Escherichia coli*. VII **CONNEPI-Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação**, 2012.

PATEL, K. *et al.* A review on medicinal uses, analytical techniques and pharmacological activities of *Strychnos nux-vomica* Linn.: A concise report. Chinese. **Journal of Integrative Medicine**, p. 1–13, 2017.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

- PHILIPPE, G. *et al.* About the toxicity of some *Strychnos species* and their alkaloids. **Toxicon** v. 44, p. 405–416, 2004.
- RANGEL, M.; & BRAGANÇA, F. C. R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais.**, Botucatu, v. 11, n. 1, p. 100-109, 2009.
- RODRIGUES, E. Plants of restricted use indicated by three cultures in Brazil (Caboclo-river dweller, Indian and Quilombola). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 295–302, 2007.
- RODRIGUES, H. G. *et al.* Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. In **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011.
- RUDGE, M. V. C.; BORGES, V. T. M.; CALDERON, I. M. P. Adaptação do organismo materno à gravidez. **Obstetrícia básica**, p. 42-51, 2000.
- SANTOS, E. C. **Avaliação do potencial tóxico do extrato hidroalcoólico de *Pradosia huberi* Ducke sobre o sistema reprodutor masculino e órgãos vitais de ratos e sua prole.** 121f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Paraíba/ Centro de Ciências da Saúde, Joao Pessoa, 2012.
- SANTOS, E. C. S. *et al.* Assessment of *Pradosia huberi* effects on the reproductive system of male rats. **Experimental Biology and Medicine**, v. 241, n. 5, p. 519-526, 2016.
- SHERIDAN, C. Recasting natural product research. **Nature Biotechnology**. v.30, p.385–387, 2012.
- SILVA, M. A. *et al.* *Strychnos L.* da América do Sul e Central. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, p. 256–267, 2005.
- SILVA, S. L. D. *et al.* A Avaliação da toxicidade aguda pré-clínica do extrato metanólico das cascas do caule de *Parahancornia amapa* (Apocynaceae). **Acta Amazonica**, v. 46, n. 1, p. 73-80, 2016.
- SILVA, S. R. *et al.* **Plantas medicinais do Brasil: Aspectos gerais sobre legislação e comércio.** Brasília: TRAFFIC, 2001.
- SIMON, D. **O guia Decepar Chora de ervas: 40 receitas naturais para uma saúde perfeita.** Rio de Janeiro (RJ): Campus, 2001.
- SOARES, T.S. *et al.* Effect of *Himatanthus sukuuba* in maternal reproductive outcome and fetal anomaly frequency in rats. Birth Defects Res. B Dev. **Reprod. Toxicol.** v. 104, p. 190 – 195, 2015.
- SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; & LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.
- STAUN-RAM, E.; SHALEV, E. Human trophoblast function during the implantation process. **Reproductive Biology and Endocrinology**. v. 3, n. 56, 2005.

THONGPHASUK, P. *et al.* Alkaloids and a pimarane diterpenoid from *Strychnos vanprukii*. **Phytochemistry**, v. 64, n.4, p. 897–901, 2003.

TOLEDO, M. R. S. *et al.* Extratos aquosos de *Pfaffia glomerata* S. e seu efeito tóxico em ratas prenhez. **Revista Horticultura Brasileira**. v. 22, n. 2, p. 493, 2004.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Vol. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.

U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. **Federal Register**, v. 61 n. 212, p. 56274- 56322, 1996.

VALE, N.B. A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 3, p. 368-380, 2002.

VEIGA-JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; & MACIEL, M. A. M. Medicinal plants: safe cure? **Química Nova**. v. 28, p. 519-528, 2005

VOLPATO G.T, *et al.* Effect of essential oil from *Citrus aurantium*in maternal reproductive outcome and fetalanomaly incidence in rats. **An Acad Bras Ciênc**, v. 87, p. 307–312, 2015.

VOLPATO, G. T. *et al.* Avaliação do efeito do exercício físico no metabolismo de ratas diabéticas prenhes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v..12, p.229-233, 2006.

VOLPATO, G. T. *et al.* Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, p. 131–137, 2008.

WHO (World Health Organization). The World Medicines Situation, 2011. **Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges**. WHO press, Geneva, Switzerland. <[http://www.who.int/medicines/areas/policy/world\\_medicines\\_situation/WMS\\_ch18\\_wTraditionalMed.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch18_wTraditionalMed.pdf)> Acesso em: 20 set. 2019.

XIANG, F. *et al.* Toxicidade aguda e subcrônica, bem como avaliação da farmacologia de segurança da solução de *Galla chinensis*. **Jornal de Etnofarmacologia**, v. 162, p. 181–190, 2015.

## 8 ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



## CERTIFICADO

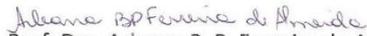
Certificamos que o Protocolo Nº 23108.931139/2018-31 sobre “Repercussões materno-fetais de ratas tratadas com *Strychnos pseudoquina* st. Hill durante a prenhez”, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA)-UFMT em reunião ordinária de **25/05/2018**.

## CERTIFICATE

We certify that the protocol 23108.931139/2018-31, entitled “Maternal-fetal repercussions of rats treated with *Strychnos pseudoquina* during pregnancy”, is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in the Use of Animals (Federal University of Mato Grosso – UFMT) on May, **2018**.

Cuiabá-MT, 25 de maio de 2018.

  
Prof. Dr. Daniel Moura de Aguiar  
Presidente

  
Prof. Dra. Arleana B. P. Ferreira de Almeida  
Vice-Presidente