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

CARLOS ALEXANDRE ARAUJO JACINTO

REPERCUSSÕES MATERNAS DO TRATAMENTO COM EXTRATO DA FRUTA DE *Buchenavia tomentosa* DURANTE A PRENHEZ DE RATAS

Barra do Garças-MT
2023

CARLOS ALEXANDRE ARAUJO JACINTO

REPERCUSSÕES MATERNAS DO TRATAMENTO COM EXTRATO DA FRUTA DE *Buchenavia tomentosa* 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.

Orientadora: Prof. Ma. Larissa Lopes da Cruz

Coorientadora: Mestranda Tainara de Paula Peixoto Santos

Barra do Garças-MT

2023

CARLOS ALEXANDRE ARAUJO JACINTO

REPERCUSSÕES MATERNAS DO TRATAMENTO COM EXTRATO DA FRUTA DE *Buchenavia tomentosa* DURANTE A PRENHEZ DE RATAS

Monografia julgada e aprovada para a obtenção parcial do grau de Bacharelado em Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Universitário do Araguaia – UFMT.

Barra do Garças, 17 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ma. Larissa Lopes da Cruz

Orientadora

Profa. Dra. Maria Fernanda Spegiorin Salla Brune

Examinadora

Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato

Examinador

Barra do Garças-MT

2023

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha mãe e ao meu pai, pelo exemplo de esforço e dedicação.

Agradecimentos

Primeiramente à Deus, pelo dom da vida e pela saúde.

Aos meus pais, Solange de Lourdes Araujo Jacinto e José Carlos Jacinto, por todo o amor, apoio e oportunidade de estudar, mesmo tão longe de casa.

À minha tia Rosa Maria Jacinto que me ajudou imensamente em me manter firme e a não desistir em nenhum momento durante minha vida. Sempre cuidando de mim e me auxiliando como uma segunda mãe.

Aos meus tios Teresinha e Edson, por todo o amor e por sempre se preocuparem comigo.

À minha orientadora Profa. Ma. Larissa Lopes da Cruz, pelo grande exemplo de pesquisadora e professora. Imensa gratidão pelo conhecimento passado durante todo o trabalho.

À minha coorientadora Tainara de Paula Peixoto Santos, por estar sempre disposta a auxiliar e pelos momentos passados durante todo o trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato, por toda a ajuda e pela oportunidade de fazer parte do laboratório e das pesquisas.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato e Profa. Dra. Maria Fernanda Spegiorin Salla Brune, pelas valiosas contribuições e pela avaliação do trabalho.

À todos os membros da família FISIOTOX, pelo ambiente amigável e caloroso de conviver durante as pesquisas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT) pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Aos animais que participaram deste experimento, sem eles esse trabalho não existiria.

RESUMO

O consumo de plantas medicinais é amplamente utilizado pela população para o tratamento de diversas doenças. No entanto, muitas plantas podem produzir efeitos tóxicos, especialmente se consumidas durante a gravidez. Uma planta sem comprovação científica de sua toxicidade durante a gestação é a *Buchenavia tomentosa*, popularmente conhecida como Mirindiba. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* nos parâmetros bioquímicos e desempenho reprodutivo em ratas prenhes. Para isso, ratas Wistar foram acasaladas e randomizadas em três grupos experimentais (n=12 ratas/grupo), com ratas tratadas com água (Controle) ou tratadas com *B. tomentosa* na dose de 250 (Tratado 250) ou 500 mg/kg (Tratado 500). O tratamento com extrato aquoso de *B. tomentosa* foi realizado diariamente por via oral durante a prenhez (dias 0 a 21). Peso corporal, ingestão de alimentos e água foram medidos semanalmente. No 21º dia de prenhez, foi realizada laparotomia com coleta de sangue para análises bioquímicas e coleta dos órgãos maternos para pesagem. Os cornos uterinos foram removidos para verificação dos dados do desempenho reprodutivo materno. Os resultados mostraram que o tratamento com *B. tomentosa* causou mudanças nos parâmetros indiretos de toxicidade materna (diminuição do consumo de ração e aumento da massa relativa dos rins), embora sem alteração dos parâmetros bioquímicos. O grupo tratado com a menor dose do extrato aquoso exibiu menor número de fetos vivos e menor peso do útero gravídico. Além disso, o consumo da planta, independente da dose, provocou perdas embrionárias confirmadas pelo menor número de implantações e perdas de pré-embriões no início da prenhez. Em conclusão, os resultados indicam que o tratamento o extrato aquoso da fruta *B. tomentosa* durante a prenhez induz toxicidade materna e prejudica a implantação embrionária, indicando que o fruto da planta deve ser evitado durante a gestação.

Palavras-Chaves: Plantas medicinais, Mirindiba, Implantação, Modelo Animal, Toxicidade.

ABSTRACT

The consumption of medicinal plants is widely used by the population for the treatment of various diseases. However, many plants can produce toxic effects, especially if consumed during pregnancy. A plant without scientific evidence of its toxicity during pregnancy is *Buchenavia tomentosa*, popularly known as Mirindiba. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effects of aqueous extract of *B. tomentosa* fruit on biochemical parameters and reproductive performance at pregnancy rats. For this, Wistar rats were mated and randomized into three experimental groups (n=12 rats/group), with rats treated with water (Control) or treated with *B. tomentosa* at a dose of 250 (Treated 250) or 500 mg /kg (Treated 500). Treatment with aqueous extract of *B. tomentosa* was performed daily orally during pregnancy (days 0 to 21). Body weight, food and water intake were measured weekly. On the 21st day of pregnancy, laparotomy was performed with blood collection for biochemical analysis and collection of maternal organs for weighing. The uterine horns were removed for verification of maternal reproductive performance data. The results appreciated that treatment with *B. tomentosa* causes changes in the indirect parameters of maternal toxicity (decreased feed intake and relative increase in kidney weight), although without changing the biochemical parameters. The group treated with the lowest dose of the aqueous extract exhibited a smaller number of live fetuses and a lower weight of the gravid uterus. In addition, consumption of the plant, regardless of the dose, caused embryonic losses confirmed by the lower number of implantations and pre-embryo losses at the beginning of pregnancy. In conclusion, the results indicate that treatment with the aqueous extract of *B. tomentosa* fruit during pregnancy induces maternal toxicity and impairs embryonic implantation, indicating that the fruit of the plant should be avoided during pregnancy.

Keywords: Medicinal plants, Mirindiba, Implantation, Animal Model, Toxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Frutos de *Buchenavia tomentosa* **12**

Figura 2. Fase estro com células queratinizadas e presença de espermatozoides **16**

Figura 3. Pontos de implantação no útero corados com reativo de Salewski **18**

Figura 4. Pesos relativo dos órgãos (g/100g p.v.) de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez **22**

Figura 5. Parâmetros bioquímicos séricos de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez **23**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peso corpóreo, ingestão hídrica e consumo de ração de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez **21**

Tabela 2: Desempenho reprodutivo materno de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez **24**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ..... Erro! Indicador não definido.**0**

2. OBJETIVOS **14**

2.1 Objetivo Geral **14**

2.2 Objetivos Específicos **14**

3. MATERIAIS E MÉTODO **15**

3.1 Coleta da Planta **15**

3.2 Preparo do Extrato **15**

3.3 Animais **15**

3.4 Acasalamento **16**

3.5 Grupos Experimentais **16**

3.6 Acompanhamento da Prenhez e Tratamento **17**

3.7 Análise dos Parâmetros Maternos **17**

3.8 Análise Estatística **19**

4. RESULTADOS **20**

5. DISCUSSÃO **25**

6. CONCLUSÃO **28**

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **29**

ANEXO **34**

1. INTRODUÇÃO

A utilização medicinal de plantas para o tratamento de enfermidades ocorre há milhares de anos (VEIGA JÚNIOR *et al*., 2005). Esse saber popular foi passado de geração em geração enquanto se aprimorava. Devido a esse fato, foi possível o descobrimento de milhares de espécies de plantas com potencial terapêutico, bem como suas formas de uso na medicina contemporânea (PETROVSKA, 2012). Nos dias atuais, uma grande parcela da população mundial utiliza métodos tradicionais baseados em plantas medicinais para cuidar de sua saúde, para as mais diversas enfermidades. Além disso, diversas prescrições médicas têm base em derivados de plantas com comprovada ação medicinal (FIRMO *et al*., 2012; SARRIS, 2018). O interesse da população por medicamentos à base de plantas ocorre por inúmeros fatores: insatisfação com os efeitos colaterais dos produtos farmacêuticos que também são considerados mais caros, fácil acesso às plantas e a busca de um tratamento alternativo ao uso de medicamentos industrializados (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2013; EKOR, 2014).

É possível definir por “planta medicinal” aquela que tem a capacidade de aliviar, tratar ou curar enfermidades, possuindo tradição de seu uso por um grupo populacional (PATRÍCIO *et al*., 2022). Os fitoterápicos são definidos como medicamentos elaborados exclusivamente por compostos de origem vegetal, cujos efeitos possuem comprovação cientifica (FALZON e BALABANOVA, 2017). Devido à presença de metabólitos secundários, o uso indiscriminado de plantas medicinais pode causar alterações no organismo (SÁ-FILHO *et al*., 2021), e algumas dessas alterações podem ser consideradas tóxicas. Por exemplo, a *Panax ginseng* (Ginseng) está entre as principais plantas medicinais chinesa, utilizada para o tratamento da hipertensão arterial, diabete e depressão, mas esta erva está relacionada com problemas de coagulação sanguínea (GEORGE, 2011). Assim, testes experimentais e toxicológicos devem ser realizados para obter informações sobre o risco e benefício do uso de plantas medicinais, e seus efeitos nas funções fisiológicas, bioquímicas e órgãos alvo (SILVA *et al*., 2021).

Apesar das possíveis alterações tóxicas que as plantas medicinais promovem, grande parte da população, incluindo mulheres gestantes as utilizam (JOHN e SHANTAKUMARI, 2015). Ao longo da gravidez, acontecem diversas transformações no corpo da mulher, tanto em termos físicos (aumento de peso, mudanças posturais, náuseas e mudanças hormonais),

quanto em termos emocionais (ansiedade, depressão, entre outras) (GORRIL e LETÍCIA ENGLERTH, 2016). Assim, as mulheres tornam-se mais susceptíveis ao aconselhamento e orientação de familiares e amigos sobre o uso de remédios caseiros, facilitando a automedicação (JOHN e SHANTAKUMARI, 2015; AHMED *et al*., 2018), e confiam que os remédios naturais são isentos de toxicidade (CALIXTO, 2000). No entanto, essas plantas podem causar efeitos adversos na mãe e na prole (GALLO e KOREN, 2001). É possível descrever algumas plantas das quais apresentaram efeitos tóxicos durante a gestação humana, como a *Peumus boldus* (Boldo do Chile), *Maytenus ilicifolia* (Espinheira Santa) e *Eucalyptus globulus* (Eucalipto), todas essas plantas possuem efeito abortivo (RODRIGUES *et al*., 2011). Em modelos animais, a planta *Senna alata* (Mata-pasto) causou diarreia e fadiga materna em altas doses (BERNSTEIN *et al*., 2021). Já a *Cassia occidentalis L*. (Fedegoso) foi capaz de induzir morte e comprometimento fetal, enquanto a *Valeriana officinalis L (Valeriana)* levou a alterações na absorção de zinco no feto (BERNSTEIN *et al*., 2021).

Embora os estudos para avaliar os efeitos de plantas medicinais durante a gestação humana sejam limitados, não só por questões de ética, mas pelas variáveis não controladas como estilo de vida, dieta e uso de medicamentos (DAMASCENO *et al*., 2002; LÓPEZ-SOLDADO e HERRERA, 2003), os estudos experimentais em modelos animais, incluindo ratas, possuem uma alta taxa de reprodução e se mostram satisfatórios para a avaliação dos efeitos e a determinação dos possíveis riscos durante a prenhez (VOLPATO *et al*., 2017). Diversos estudos experimentais em animais mostram efeitos prejudiciais do uso de plantas em parâmetros bioquímicos e reprodutivos maternos (VOLPATO *et al*., 2017). Dentre estas plantas, podemos citar a *Curatella americana L.* (Lixeira), que demonstrou fixação pré-embrionária prematura em ratas tratadas o extrato aquoso das folhas (CRUZ *et al*., 2022). *Morinda citrifolia L*. (Noni) demonstrou perdas pré-implantação e redução no número de fetos vivos com a utilização do extrato aquoso de sua fruta (LEAL *et al*., 2023). *Commelina benghalensis* (Trapoeraba) causou diminuição no número de fetos vivos e corpos lúteos com a administração do extrato etanólico da casca (EKOZIN *et al*., 2023).

Entretanto, algumas espécies ainda precisam ser estudadas com relação aos seus efeitos durante a gestação, como exemplo a *Buchenavia tomentosa*, conhecida popularmente como mirindiba e imbú-do-sertão. Esta planta, que pertence à família Combretaceae, possui a capacidade de crescer até 30 metros de altura e 28 centímetros em seu diâmetro (FERREIRA *et al*., 2022). Produz frutos no período entre junho e setembro, e seu fruto é considerado uma drupa globular (fruto carnoso que possui caroço em seu interior) contendo apenas uma semente (Figura 1). É originada do Centro-Oeste e Nordeste brasileiro, podendo ser

encontrada no cerrado, o que permite um fácil acesso para a população (FARIAS *et al*., 2015).

Figura 1. Frutos de *Buchenavia tomentosa.* Fonte: www.clubedasemente.org.br

Popularmente, as flores, casca e fruto de *B. tomentosa* são utilizados na forma de chá para o tratamento de tosse, hipercolesterolemia e hipertensão (FERREIRA *et al*., 2022). O extrato aquoso das folhas apresentou atividade antifúngica e antibacteriana comprovada em estudos recentes (TEODORO *et al*., 2015; GIRONDI *et al*., 2017). Esses efeitos farmacológicos podem estar relacionados a presença de diversos compostos ativos, como flavonóides, leucoantocianidinas, esteróides e triterpenos pentacíclicos, que foram encontrados em análises fitoquímicas da planta (DE SOUSA FERREIRA *et al*., 2017).

Entretanto, *B. tomentosa* também é conhecida pelos seus efeitos abortivos em bovinos, que acabam por ingerir seus frutos em períodos secos (TEODORO *et al*., 2018). Em adição, experimentos evidenciaram que ratas alimentadas durante a prenhez com uma ração composta de 10% de frutos *B. tomentosa* apresentaram diminuição do peso materno, redução no número de implantações e fetos vivos, diminuição do peso do útero gravídico e restrição de crescimento nos filhotes (NUNES *et al*., 2010).

Apesar da planta ser relatada popularmente como tóxica para bovinos, observa-se a necessidade de realizar mais pesquisas para comprovação científica acerca da toxicidade devido ao consumo do extrato aquoso da fruta de *B. tomentos*a durante gestação. Portanto, a

hipótese desse estudo é que o uso do extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* induz toxidade materna em ratas, levando a alterações em parâmetros maternos e prejudicando o desempenho reprodutivo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* sobre os parâmetros maternos e performance reprodutiva de ratas prenhes.

2.2 Objetivos Específicos

Comparar os efeitos do tratamento com o extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* em ratas prenhes quanto:

- Ao peso corpóreo;
- Ao consumo de ração;
- À ingestão hídrica;
- Ao peso relativo de órgãos maternos (coração, baço, fígado e rins);
- Aos parâmetros bioquímicos séricos (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase);
- Ao desempenho reprodutivo materno.

3. MATERIAS E MÉTODO

3.1 Coleta da Planta

As amostras de frutos de *Buchenavia tomentosa* foram coletados na cidade de Nova Xavantina, estado de Mato Grosso (14° 41' 56”S; 52° 21’ 02’’W”), em setembro de 2021, durante o período vespertino. A identificação e autenticação da planta foram realizadas por um especialista do Herbário da Universidade do Estado de Mato Grosso, onde um exemplar foi depositado (UNEMAT 10164).

3.2 Preparo do Extrato

Para o preparo do extrato aquoso, a casca e a polpa foram utilizadas na proporção de 647 gramas (g) e misturadas com 100 mL de água destilada, utilizando um liquidificador. O material resultante foi submetido à peneiração (referências/diâmetros de 0019 e 0016). Após o processo, obteve-se uma quantidade de 350 mL de material processado. A concentração do extrato em mg/mL foi determinada com base no peso seco. O extrato aquoso foi dividido em alíquotas e armazenado a -20°C até a hora do consumo.

3.3 Animais

Todos os procedimentos e o manuseio dos animais foram conduzidos de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFMT (Protocolo n° 23108.019265/2022-01) (Anexo 01).

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar, machos e fêmeas em idade reprodutiva (90 dias), com peso variando entre 200 e 240 g. Os animais foram adquiridos do Biotério da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB-UNICAMP) e aclimatados por um período de 7 dias no biotério do Laboratório de Fisiologia de Sistemas e Toxicologia Reprodutiva (FisioTox) do ICBS-CUA da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Os animais ficaram em caixas de polipropileno com cama de maravalha, contendo no máximo 4 animais, sob temperatura (22±3°C), umidade (50±10%) e fotoperíodo (ciclo claro/escuro de 12 horas) controlados. Água e ração foram oferecidas à vontade.

3.4 Acasalamento

Após o período de aclimatação, as ratas foram distribuídas quatro a quatro em gaiolas de polipropileno, com cama de maravalha, na presença de um rato macho durante o período noturno. Na manhã seguinte, foi realizado esfregaço vaginal para análise do material citológico usando microscópio de luz. A presença de espermatozoides e as características da fase estro do ciclo estral confirmaram o diagnóstico de prenhez, sendo este considerado o dia zero de prenhez (Figura 2). O acasalamento prosseguiu por 15 dias consecutivos, equivalente a cerca de três ciclos estrais, até que o tamanho amostral necessário para cada grupo experimental fosse atingido. As fêmeas que não acasalaram neste período foram consideradas inférteis e removidas do estudo (SINZATO *et al*., 2022).

Figura 2. Fase estro com células queratinizadas e presença de espermatozoides.
Fonte: Damasceno *et al*., 2008 – Anomalias Congênitas: Estudos Experimentais

3.5 Grupos Experimentais

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando os três grupos experimentais, e com base em experimentos anteriores realizados em nosso laboratório, considerando a análise dos parâmetros reprodutivos (ARAUJO-SILVA *et al*., 2021; CRUZ *et al*., 2022), e usando poder de 90% e confiança de 95%. Com base no tamanho do efeito calculado, o tamanho amostral mínimo foi de 12 ratas por grupo.

As ratas prenhes foram randomizadas em três grupos experimentais:

- **Controle:** Ratas prenhes tratadas com veículo (água);
- **Tratado 250:** Ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* na dose de 250 mg/kg de peso corporal;

- **Tratado 500:** Ratas prenhes tratadas com o extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* na dose de 500 mg/kg de peso corporal.

Para humanos, as doses de *B. tomentosa* são equivalentes a 40 mg/kg (250 mg/kg em ratas) e 80 mg/kg (500 mg/kg em ratas) com base na área de superfície corporal (REAGAN-SHAW *et al.*, 2008).

3.6 Acompanhamento da Prenhez e Tratamento

As ratas prenhes foram alojadas em caixas individuais para monitoramento e avaliação dos resultados ao longo da prenhez. Os animais foram tratados diariamente, no período matutino, com água ou extrato da planta. A administração do extrato foi por via oral (*gavage*) do 0 até o 21º dia de prenhez, sendo as doses ajustadas diariamente de acordo com o peso dos animais. O peso corpóreo, ingestão hídrica e consumo de ração foram avaliados semanalmente pela manhã, até o final da prenhez. O ganho de peso materno foi calculado pela diferença entre os pesos corpóreos observados nos dias 0 e 21 da prenhez.

No 21º dia de prenhez, as ratas foram anestesiadas com tiopental sódico (Thiopentax® - dose de 120 mg/Kg de peso corporal) e sacrificadas por decapitação para coleta de sangue para análises bioquímicas. A laparotomia foi realizada para a retirada dos órgãos maternos (coração, fígado, baço e rins), seguida pela exposição dos cornos uterinos para a análise do desempenho reprodutivo.

3.7 Análise dos Parâmetros Maternos

3.7.1 Peso relativo de órgãos maternos: Uma maneira indireta de avaliar a toxicidade é por meio da análise dos pesos dos órgãos vitais. Os órgãos, incluindo o coração, fígado, baço, rim direito e esquerdo, foram removidos e pesados em uma balança analítica. O cálculo do peso relativo foi determinado por meio da seguinte equação matemática:

$$Peso\ relativo = \left(\frac{Peso\ do\ órgão\ (g)}{Peso\ da\ rata\ no\ dia\ 21\ de\ prenhez - Peso\ da\ ninhada}\right) \times 100$$

O resultado foi expresso em gramas/100 gramas de peso vivo (g/100g p.v.) (LEAL-SILVA *et al.*, 2023).

3.7.2 Parâmetros bioquímicos: Amostras de sangue foram coletadas em tubos livres de anticoagulante e centrifugadas a 3500 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos (min) a 4°C para obtenção de amostras de soro, sendo armazenadas a -20°C e, posteriormente, utilizadas para dosagem por kits dos seguintes parâmetros bioquímicos: aspartato aminotransferase (AST) (Wiener®, #1751302), alanina aminotransferase (ALT) (Wiener®, #1761302), ureia (Doles®, #18101) e creatinina (Analisa®, #435), conforme as especificações do fabricante. Todos os parâmetros bioquímicos foram mensurados usando a espectrometria de luz utilizando o analisador bioquímico semi-automático Bio-plus®.

3.7.3 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. No caso de ausência do desenvolvimento embrionário fetal visível, o útero foi colocado em reativo de SALEWSKI (1964) para coloração dos pontos de implantação e confirmação da prenhez (Figura 3).

Figura 3. Pontos de implantação no útero corados com reativo de Salewski.
Fonte: Damasceno *et al*., 2008 – Anomalias Congênitas: Estudos Experimentais

A proporção de embriões que não sobrevivem no período anterior à implantação é conhecida como taxa de perda pré-implantação e foi determinada utilizando a equação matemática a seguir (DAMASCENO *et al*., 2008):

$$\%\ perdas\ pré - implantação = \left(\frac{nº\ de\ corpos\ lúteos - nº\ de\ implantação}{nº\ de\ corpos\ lúteos}\right) \times 100$$

A mortalidade dos embriões após a sua implantação é referida como taxa de perda pós-implantação e foi calculada usando a seguinte equação (DAMASCENO *et al*., 2008):

$$\%\ perdas\ pós - implantação = \left(\frac{nº\ de\ implantações - nº\ de\ fetos\ vivos}{nº\ de\ Implantações}\right) \times 100$$

3.8 Análise Estatística

Após o teste de normalidade, os resultados encontrados foram analisados estaticamente pelo teste de Análise de Variância (ANOVA), seguido do pós-teste de Comparações Múltiplas de Tukey, para comparação entre os valores médios. Para comparar as proporções, o teste Exato de Fisher foi empregado. Foi considerado como nível de significância estatística, o limite de 5% ($p<0,05$).

4. RESULTADOS

A Tabela 1 mostra o peso corpóreo, ingestão hídrica e consumo de ração das ratas durante o período de tratamento. O grupo Tratado 250 apresentou menor peso corpóreo ao final do tratamento quando comparado ao grupo Controle. Em relação ao consumo alimentar, os animais do grupo Tratado 500 apresentaram menor consumo no dia 14 de prenhez em relação ao grupo Tratado 250. Não houve diferença significativa na ingestão hídrica entre os grupos experimentais.

O tratamento com *B. tomentosa* não alterou o peso relativo do coração, fígado e baço ao final da prenhez das ratas. No entanto, os grupos tratados com a planta apresentaram maior massa renal quando comparado ao grupo Controle (Figura 4).

A Figura 5 apresenta os resultados de parâmetros bioquímicos séricos (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase) das fêmeas tratadas com o extrato aquoso de *B. tomentosa* durante a prenhez. Não houve diferença estatística entre os grupos experimentais com relação aos parâmetros bioquímicos analisados.

A Tabela 2 apresenta o desempenho reprodutivo materno. As ratas tratadas com a planta apresentaram diminuição no número de implantações e aumento nas porcentagens de perdas pré-implantação em relação ao grupo Controle. Além disso, o grupo Tratado 250 apresentou redução no número de fetos vivos e do peso do útero gravídico comparado ao grupo Controle. A porcentagem de perda pós-implantação não diferiu entre os grupos experimentais. O tratamento com a planta não causou influência no número de corpos lúteos, reabsorções, fetos mortos, ganho de peso materno e ganho de peso materno menos o peso do útero gravídico.

Tabela 1. Peso corpóreo, ingestão hídrica e consumo de ração de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez.

	Grupos		
	Controle (n=12)	*Tratado 250 (n=12)*	*Tratado 500 (n=12)*
Peso Corpóreo (g)			
Dia 0	239,0 ± 24,3	226,8 ± 15,9	241,6 ± 9,9
Dia 7	258,9 ± 25,8	247,5 ± 19,9	257,9 ± 11,2
Dia 14	283,4 ± 28,2	270,0 ± 21,5	278,0 ± 17,0
Dia 21	350,2 ± 34,3	316,0 ± 32,0*	336,2 ± 27,4
Ingestão de Água (mL)			
Dia 0	35,8 ± 10,8	41,8 ± 9,8	37,5 ± 8,6
Dia 7	40,0 ± 9,5	42,7 ± 10,1	42,5 ± 9,6
Dia 14	45,8 ± 9,0	50,8 ± 8,9	50,0 ± 8,6
Dia 21	50,0 ± 8,5	53,6 ± 8,1	54,2 ± 10,0
Consumo de Ração (g)			
Dia 0	17,0 ± 2,3	16,0 ± 1,9	15,7 ± 2,5
Dia 7	18,3 ± 2,3	18,2 ± 5,1	16,1 ± 4,5
Dia 14	20,2 ± 2,5	21,8 ± 2,5	17,5 ± 3,4$^{\#}$
Dia 21	21,6 ± 2,8	20,0 ± 3,2	19,2 ± 3,6

Dados apresentados como média e desvio-padrão.

**p < 0,05 – comparado ao grupo Controle; $^{\#}$p < 0,05 - comparado ao grupo Tratado 250 (ANOVA seguido de teste de comparações múltiplas de Tukey)*

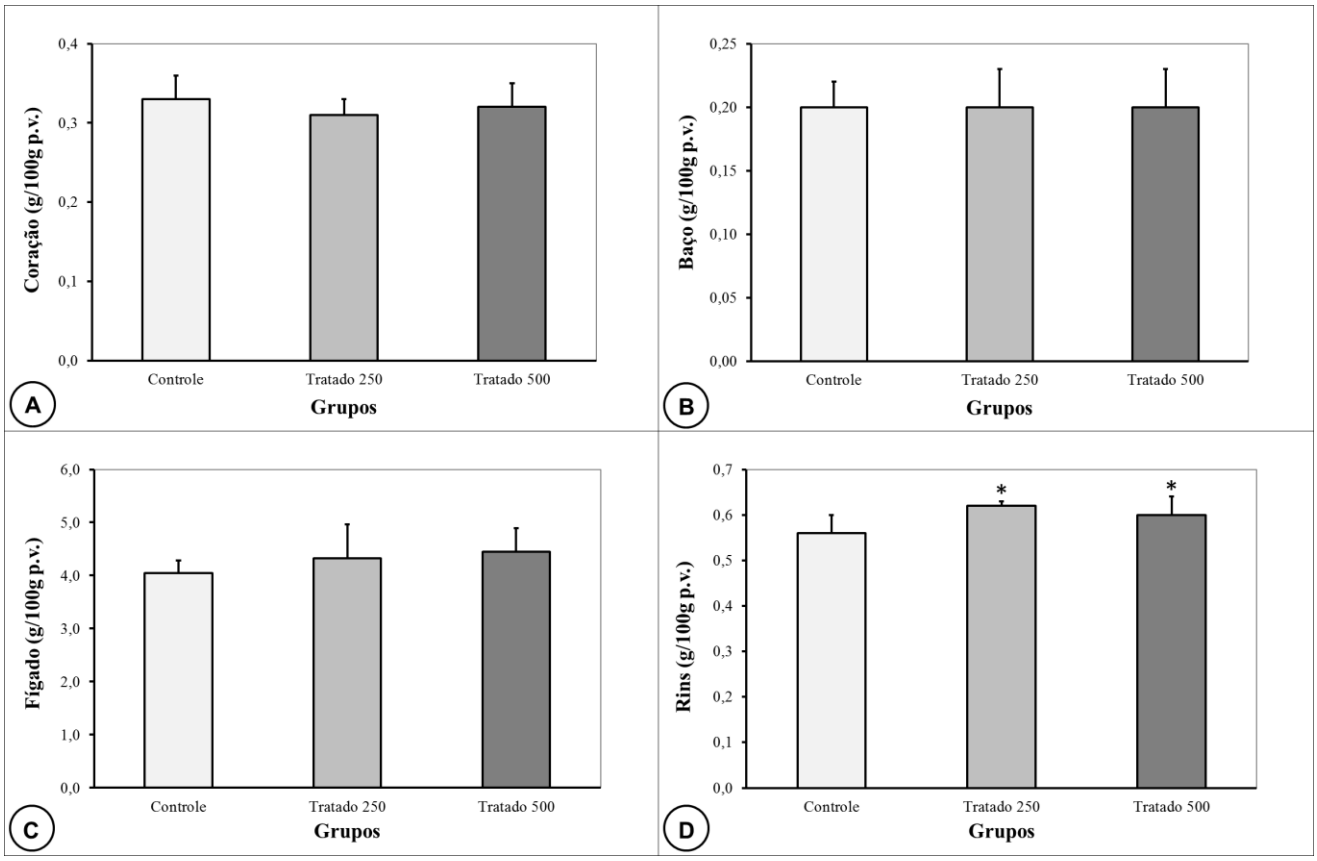

Figura 4. Pesos relativo dos órgãos (g/100g p.v.) de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez. (A) Coração; (B) Baço; (C) Fígado; (D) Rins.

Dados apresentados como média e desvio-padrão (n = 12 animais/grupo).

**p < 0,05 - comparado ao grupo Controle (ANOVA seguido de teste de comparações múltiplas de Tukey)*

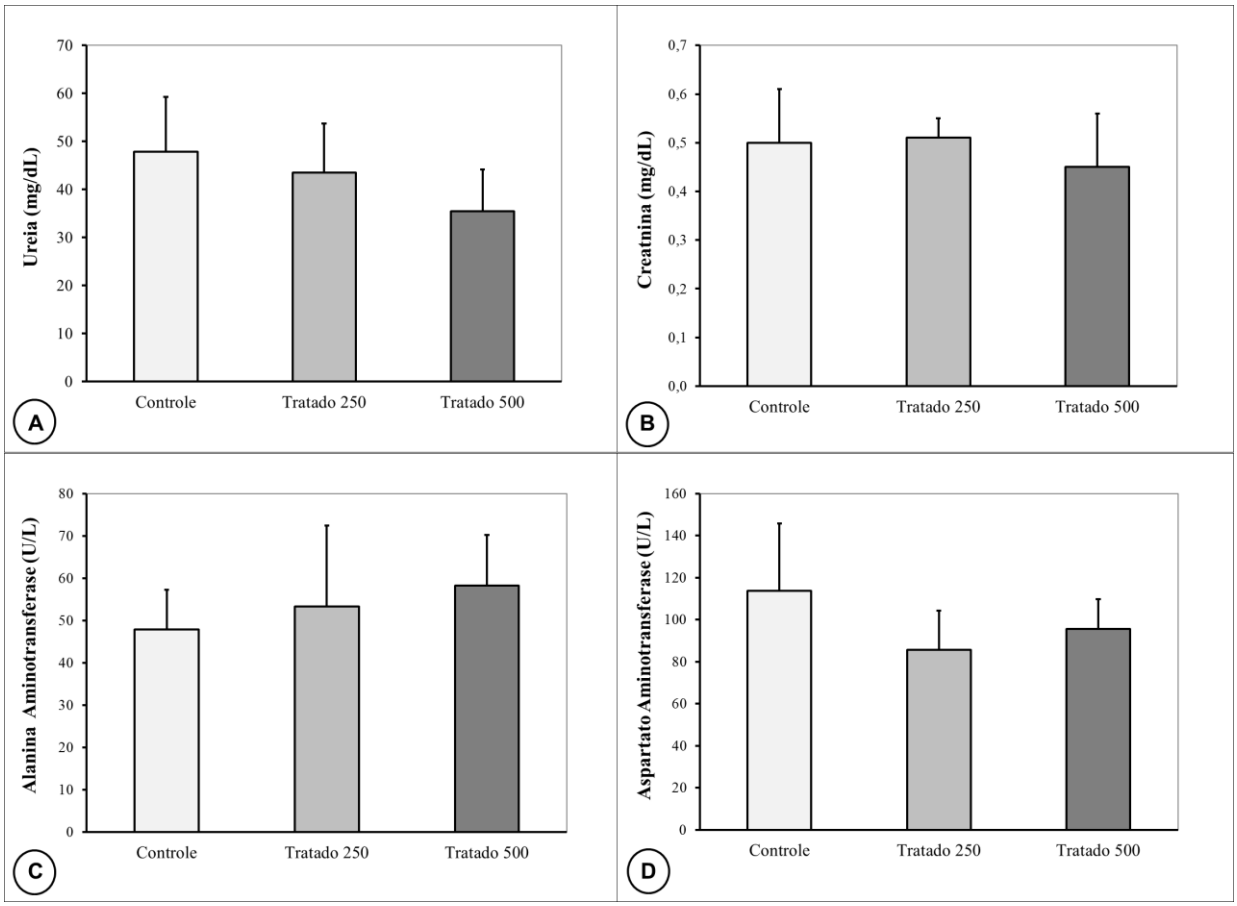

Figura 5. Parâmetros bioquímicos séricos de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez. (A) Ureia; (B) Creatinina; (C) Alanina Aminotransferase; (D) Aspartato Aminotransferase.

Dados apresentados como média e desvio-padrão (n = 12 animais/grupo).

p > 0,05 – sem diferença estatística (ANOVA seguido de teste de comparações múltiplas de Tukey)

Tabela 2: Desempenho reprodutivo materno de ratas tratadas com o extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* ou água durante a prenhez.

	Grupos		
	Controle	*Tratado 250*	*Tratado 500*
Prenhez a termo (N)	12	12	12
Corpo lúteo			
Total (N)	149	142	143
Média ± DP[a]	12,4 ± 1,1	11,8 ± 1,1	11,8 ± 1,1
Implantações			
Total (N)	139	96	104
Média ± DP[a]	11,6 ± 1,7	8,0 ± 2,9*	8,7 ± 3,6*
Fetos vivos			
Total (N)	125	88	97
Média ± DP[a]	10,4 ± 1,3	7,3 ± 3,6*	8,1 ± 3,2
Fetos mortos			
Total (N)	0	0	0
Média ± DP[a]	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Reabsorções			
Total (N)	14	8	7
Média ± DP[a]	1,2 ± 1,3	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8
Perda pré-implantação (%)[b]	6,7	32,4*	27,3*
Perda pós-implantação (%)[b]	9,3	8,3	6,7
Ganho de peso materno (g)[a]	111,2 ± 11,9	89,0 ± 28,3	94,6 ± 23,0
Peso do útero gravídico (g)[a]	73,7 ± 10,9	50,4 ± 24,1*	55,9 ± 19,7
Ganho de peso materno menos Peso do útero gravídico (g)[a]	37,5 ± 8,3	38,6 ± 7,2	38,6 ± 13,9

Dados apresentados como média ± desvio-padrão (DP) ou proporções (%).

**p < 0,05 – comparado ao grupo Controle ([a]ANOVA seguida de teste de comparações múltiplas de Tukey; [b]Teste Exato de Fisher).*

5. DISCUSSÃO

Considerando que *Buchenavia tomentosa*, conhecida popularmente por mirindiba, tem sido amplamente utilizada por gestantes sem o conhecimento dos riscos para o organismo materno, realizamos um experimento com ratas para avaliar os efeitos desta planta durante a gestação. Este estudo mostrou que o tratamento com o extrato aquoso da fruta de *B. tomentosa* resultou em diferenças significativas nos parâmetros maternos analisados, incluindo alterações significativas nos parâmetros indiretos de toxicidade (diminuição do consumo de ração e aumento relativo do peso dos rins), além da alta porcentagem de perdas nos pré-embriões antes do processo de implantação e diminuição no número de fetos vivos, confirmando que compostos presentes no fruto da planta causam toxicidade quando consumidos durante a gestação.

Os efeitos tóxicos causados por compostos de origem vegetal podem ser avaliados em modelos animais através da observação de sinais comportamentais, como piloereção, irritabilidade e diarreia, além da perda de peso corporal e redução no consumo de água e alimentos. Também podem ocorrer alterações na massa relativa de órgãos vitais e até mesmo ocorrência de óbitos (CHOLICH *et al*., 2021; MODARRESI *et al*., 2020). Neste estudo, não foram detectadas mudanças no consumo de água entre os grupos experimentais. No entanto, o grupo Tratado 500 apresentou sintomas clínicos de diarreia, irritabilidade e diminuição na ingestão de ração. Além disso, o grupo Tratado 250 demonstrou diminuição considerável em seu peso. Sugerimos que as propriedades bioativas presentes no extrato aquoso de *B. tomentosa* podem afetar a palatabilidade da ração e desencadear efeitos tóxicos no organismo animal quando administrados em doses elevadas. Além disso, a diminuição na quantidade de alimentos ingeridos pode ser considerada um importante marcador para avaliação da utilização de compostos com atividade estrogênica em modelos animais (LIU *et al*., 2021).

A administração do extrato aquoso de *B. tomentosa* resultou em um aumento do peso dos rins maternos nos grupos tratados. É possível que a ingestão de substâncias tóxicas cause danos aos órgãos envolvidos no metabolismo e eliminação de compostos, como o fígado e os rins, causando aumento ou redução do tamanho desses órgãos (NETO *et al*., 2020). Ainda que os frutos de *B. tomentosa* contenham níveis significativos de compostos fenólicos, taninos, flavonoides e saponinas, que possuem propriedades antioxidantes e farmacológicas (DE SOUSA FERREIRA *et al*., 2017; TEIXEIRA *et al*., 2017; NGUYEN *et al*., 2012), é importante destacar que o uso desses compostos em doses elevadas requer cuidados. Estudos indicam que o consumo de flavonoides na dieta pode aumentar a taxa de proliferação celular

nos rins de ratos, e foi classificado como um fator no desenvolvimento de lesões tóxicas nesse órgão (DUNNICK e HAILEY, 1992). Dessa forma, o aumento do peso renal pode estar relacionado a um efeito tóxico da *B. tomentosa*, possivelmente atribuído ao alto teor de antioxidantes presentes em seus frutos, embora o mecanismo de ação ainda precisa ser esclarecido. No entanto, essas alterações não foram suficientes para comprometer a função renal, pois os níveis séricos de ureia e creatinina não foram alterados. Entretanto, para que as alterações séricas desses marcadores sejam detectáveis, é necessário que as lesões renais estejam em estado crônico, ou seja, de um maior período de tempo (KASHANI *et al.*, 2020). Assim, é possível que as alterações na função renal poderão ocorrer com um período mais prologando da administração do extrato da planta ou com o aumento da idade do animal.

Outros possíveis indicadores de toxicidade podem ser evidenciados por meio de alterações nas transaminases (SILVA *et al*., 2011). As enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são encontradas em diversos tecidos e seus níveis plasmáticos podem aumentar significativamente em caso de processos inflamatórios no fígado, bem como baço, coração e rins (ŠMÍD, 2022; CHEN *et al*, 2022). A liberação dessas enzimas na corrente sanguínea ocorre quando a membrana dos hepatócitos sofre algum dano, o que leva ao aumento da sua permeabilidade (YUAN *et al.,* 2018). No entanto, neste estudo não foram identificadas alterações no peso relativo do fígado, baço e coração, bem como na elevação das enzimas ALT e AST. Adicionalmente, há evidências que demonstram que a epicatequina, um composto presente na *B. tomentosa*, apresenta propriedades hepatoprotetoras (SHANMUGAM, 2017). Os resultados obtidos são coerentes com estudos prévios realizados com os frutos da planta em ratos Wistar (NUNES *et al*., 2010; FERREIRA, 2017; PAULA *et al*., 2018).

A implantação em ratas ocorre em torno do 5° e 7° dia de prenhez (VERNEAUX *et al*., 1992). Esse processo é caracterizado por uma série de processos fisiológicos e moleculares que regulam os níveis hormonais, a receptividade intrauterina e a fixação do blastocisto (ALIABADI *et al*, 2020). A exposição materna a agentes tóxicos em alguns períodos da gestação pode ter diversas consequências, que podem variar desde um efeito anti-implantação, atraso no desenvolvimento e até letalidade (DAMASCENO *et al.*, 2008). No presente estudo, constatamos que o uso do extrato de *B. tomentosa* nas dosagens de 250 e 500 mg/kg resultou em um aumento das perdas pré-embrionárias e diminuição no número de implantações, o que evidencia os efeitos produzidos pelos compostos presentes nos frutos, tais como flavonoides (DE SOUSA FERREIRA *et al*., 2017). Os flavonoides pertencem ao grupo dos fitoestrógenos, compostos fenólicos não esteróidais que ocorrem naturalmente em

plantas e, devido à semelhança em sua estrutura molecular e tamanho, assemelham se aos estrogênios esteroides de vertebrados (KŘÍŽOVÁ *et al*, 2019). Esses compostos apresentam duas características principais: grupos hidroxila e uma estrutura hidrofóbica, cujos arranjos estruturais se assemelham às porções de ligação de estrógeno. A presença destas duas estruturas facilita as interações com o receptor do estrógeno pela formação de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas entre si (YE e SHAW, 2019), atuando assim como desreguladores endócrinos (DOERGE e CHANG, 2002; SIROTKIN *et al*., 2019; KIJAK *et al*., 2020). Os desreguladores endócrinos podem afetar negativamente a implantação, alterando as concentrações de progesterona e estrogênio, que são hormônios cruciais para a implantação, e comprometendo o processo do transporte do embrião (BARTON *et al*., 2020).

Não houve diferenças significativas nas perdas pós-implantação neste estudo. É importante destacar que a fase anterior à implantação é considerada um período crítico, conhecida como uma fase de "tudo ou nada", no qual a exposição a substâncias nocivas geralmente resulta ou na morte do pré-embrião ou em nenhum efeito observável (CHA *et al*., 2012). É possível que os pré-embriões mais suscetíveis aos compostos presentes na planta, que poderiam apresentar anormalidades, não tenham conseguido se implantar e, portanto, foram perdidos. Além disso, o organismo materno requer mais recursos energéticos para serem direcionados ao feto, a fim de sustentar o seu crescimento. Embora tenha sido constatado uma diminuição no consumo alimentar das ratas que receberam a maior dose (500 mg/kg), não foi evidenciada nenhuma diferença significativa no ganho de peso materno deste mesmo grupo. Neste estudo, foi possível observar uma diminuição significativa no número de fetos vivos no grupo Tratado 250, o que pode ter acontecido devido a uma redução do número nas pré-implantações, que foram observadas nesse grupo. Devido a essa diminuição do número de fetos vivos, o peso geral da ninhada também foi reduzido. Essas alterações se refletem na diminuição do peso materno observada no 21° dia.

Como pontos fortes nesse estudo, podemos ressaltar sua importância para a medicina, de modo a evitar que o consumo indiscriminado dessa planta cause danos às mães e sua prole. Além disso, trata-se de um tema bastante recente, com poucos estudos sobre essa planta em roedores. Como limitações, podemos citar a ausência de dosagem de creatinina e ureia na urina, bem como a avaliação sérica hormonal de progesterona e estrógeno, e análise histológica dos rins, o que reforçariam os achados presentes neste estudo. Além disso, a dificuldade na obtenção de trabalhos científicos para análise dos dados sobre a planta também foi uma limitação encontrada. A possibilidade de avaliações com diferentes dosagens do extrato e seus efeitos seriam possibilidades para estudos futuros.

6. CONCLUSÃO

Portanto, a administração da menor (250 mg/kg) e a maior (500 mg/kg) dose do extrato aquoso da fruta de *Buchenavia tomentosa* durante a prenhez causou toxicidade materna e prejudicou a implantação embrionária em ratas, embora sem alterar os parâmetros bioquímicos analisados. Entretanto, o consumo dessa planta deve ser evitado durante o período gestacional para prevenir complicações maternas e fetais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aliabadi E, Makoolati Z, Talaei-Khozani T, Ardekani FM, Aliabadi A. Histochemical study of the rat uterine glycoconjugate alteration following treatment with exogenous gonadotropic hormones during the implantation period. Biomed Res Int. 2020; 2020: 3967427. doi: 10.1155/2020/3967427.

Ahmed SM, Nordeng H, Sundby J, Aragaw YA, de Boer HJ. The use of medicinal plants by pregnant women in Africa: A systematic review. J Ethnopharmacol. 2018; 224: 297–313. doi: 10.1016/j.jep.2018.05.032.

Barton BE, Herrera GG, Anamthathmakula P, Rock JK, Willie A, Harris EA, Takemaru KI, Winuthayanon W. Roles of steroid hormones in oviductal function. Reproduction. 2020; 159: R125-R137. doi: 10.1530/REP-19-0189.

Bernstein N, Akram M, Yaniv-Bachrach Z, Daniyal M. Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? Phytother Res. 2021; 35: 1908-1924. doi: 10.1002/ptr.6935.

Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med. 2012; 18: 1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.

Chen X, Zhuang J, Chen Q, Xu L, Yue X, Qiao D. Chronic exposure to polyvinyl chloride microplastics induces liver injury and gut microbiota dysbiosis based on the integration of liver transcriptome profiles and full-length 16S rRNA sequencing data. Sci Total Environ. 2022; 839: 155984. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155984.

Cholich LA, Martinez A, Micheloud JF, Pistán ME, García EN, Robles CA, Ortega HH, Gimeno EJ. Alpha-mannosidosis caused by toxic plants in ruminants of Argentina. An Acad Bras Cienc. 2021; 93: e20191496. doi: 10.1590/0001-3765202120191496.

Cruz LL, Ferreira Silva BS, Araujo GG, Leal-Silva T, Paula VG, Souza MR, Soares TS, Moraes-Souza RQ, Monteiro GC, Lima GPP, Damasceno DC, Volpato GT. Phytochemical and antidiabetic analysis of *Curatella americana* L. aqueous extract on the rat pregnancy. J Ethnopharmacol. 2022; 293: 115287. doi: 10.1016/j.jep.2022.115287.

Damasceno DC *et al*. Anomalias Congênitas: Estudos Experimentais. Coopmed: Belo Horizonte, 106 p., 2008.

Damasceno DC, Volpato GT, Lemonica IP. A review of antifertility folkloric tested in laboratory animals. Rev Bras Plantas Med. 2002; 5: 19-26.

de Sousa Ferreira MD, Batista EKF, dos Santos Farias I, Santos LF, de Oliveira JMG, de Sousa Silva SMM. Avaliação fitoquímica e toxicológica dos extratos do fruto de *Buchenavia* sp. Acta Brasiliensis. 2017; 1: 17-22. doi: 10.22571/Actabra12201732.

Doerge DR, Chang HC. Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 777: 269-279. doi: 10.1016/s1570-0232(02)00214-3.

Ekozin A, Adeyemi CN, Otuechere CA. Commelina benghalensis (Wandering Jew) Linn exhibits abortifacient potentials and hepatotoxicity in pregnant Wistar rats via elevating indicators of oxidative stress and activating proinflammatory cytokines. J Ethnopharmacol. 2023; 301:115803. doi: 10.1016/j.jep.2022.115803.

Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An introduction to herbal medicine. Prim Care. 2017; 44: 217-227. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001.

Farias J, Sanchez M, Abreu MF, Pedroni F. Seed dispersal and predation of *Buchenavia tomentosa* Eichler (Combretaceae) in a cerrado sensu stricto, midwest Brazil. Braz J Biol. 2015; 75: S88-96. doi: 10.1590/1519-6984.06214.

Ferreira BA, da Silva ARA, Filbido GS, Narita IMP, de Oliveira Pinheiro AP, Silva DDC, de Oliveira AP. In vitro bioaccessibility of the bioactive compounds and minerals in the pulp and peel of *Buchenavia tomentosa* Eichler fruits and their antioxidant capacities. Measurement: Food. 2022; 8, 100064. doi: 10.3390/molecules28020810

Ferreira MD, Batista EKF, Farias IS, Santos LF, Oliveira JMG, Silva SMM. Avaliação fitoquímica e toxicológica dos extratos do fruto de *Buchenavia* sp. Acta Brasiliensis. 2017; 1: 17-22. doi: 10.22571/Actabra12201732.

Firmo WCA, Menezes VJM, Passos CEC, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL, Santos Neto M, Olea RSG. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Cadernos De Pesquisa. 2012; 18.

Gallo M, Koren G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on echinacea. Can Fam Physician. 2001; 47: 1727-1728.

George P. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants-An overview. J Appl Pharm Sci. 2011; 01: 40-44.

Gorril LE, Jacomassi E, Mella SE, Dalsenter PR, Gasparotto Junior A, Lourenço EL. Risk of medicinal plants in pregnancy: a review of free access data in Portuguese. Arq Ciências Saúde. 2016; 20: 67-72.

Girondi CM, de Oliveira AB, Prado JA, Koga-Ito CY, Borges AC, Botazzo Delbem AC, Alves Pereira DF, Salvador MJ, Brighenti FL. Screening of plants with antimicrobial

activity against enterobacteria, *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus* spp. Future Microbiol. 2017; 12: 671-681. doi: 10.2217/fmb-2016-0129.

John LJ, Shantakumari N. Herbal medicines use during pregnancy: A Review from the Middle East. Oman Med J. 2015; 30: 229-236. doi: 10.5001/omj.2015.48.

Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. Eur J Intern Med. 2020; 72: 9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.025.

Kijak PJ, Soltysik K, Karwowski BT, Glowacki R, Wojtowicz AK. Quercetin and its derivatives: Chemical structure and biological activities against endocrine-disrupting chemicals. Molecules. 2020; 25: 4726.

Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. Molecules. 2019; 24:1076. doi: 10.3390/molecules24061076.

Leal-Silva T, Souza MR, Cruz LL, Moraes-Souza RQ, Paula VG, Soares TS, Dela Justina V, Giachini FR, Damasceno DC, Américo MF, Volpato GT. Toxicological effects of the *Morinda citrifolia L*. fruit extract on maternal reproduction and fetal development in rats. Drug Chem Toxicol. 2023; 46: 609-615. doi: 10.1080/01480545.2022.2070197.

Liu W, Feng Y, Yu S, Fan Z, Li X, Li J, Yin H. The flavonoid biosynthesis network in plants. Int J Mol Sci. 202; 22:12824. doi: 10.3390/ijms222312824.

Lopes DIS, Viviane MM. Toxicidade de Buchenavia tomentosa: Revisão de literatura. R. Cient Eletr Med Vet. 2014; 1-13.

López-Soldado I, Herrera E. Different diabetogenic response to moderate doses of streptozotocin in pregnant rats, and its long-term consequences in the offspring. Exp Diabesity Res. 2003; 4: 107-118. doi: 10.1155/EDR.2003.107.

Morradesi AC, Arsad H, Lim V. Zebrafish as a successful animal model for screening toxicity of medicinal plants. Plants (Basel). 2020; 9: 1345. doi: 10.3390/plants9101345.

Neto LS, Moraes-Souza RQ, Soares TS, Pinheiro MS, Leal-Silva T, Hoffmann JC, Américo MF, Campos KE, Damasceno DC, Volpato GT. A treatment with a boiled aqueous extract of *Hancornia speciosa* Gomes leaves improves the metabolic status of streptozotocin-induced diabetic rats. BMC Complement Med Ther. 2020; 20:114. doi: 10.1186/s12906-020-02919-2.

Nguyen TB, Lozach O, Surpateanu G, Wang Q, Retailleau P, Iorga BI, Meijer L, Guéritte F. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of natural and unnatural flavonoidal alkaloids, inhibitors of kinases. J Med Chem. 2012; 55:2811-2819. doi: 10.1021/jm201727w.

Nunes HMM, Paiva JA, Ramos AT, Maiorka PC, Maruo VM. Effects of *Buchenavia tomentosa* consumption on female rats and their offspring. Acta Scientiarum, Biological Sciences. 2010; 32: 423-429. doi: 10.4025/actascibiolsci.v32i4.7220

Patrício KP, Minato ACDS, Brolio AF, Lopes MA, Barros GR, Moraes V, Barbosa GC. Medicinal plant use in primary health care: an integrative review. Cien Saude Colet. 2022; 27: 677-686. doi: 10.1590/1413-81232022272.46312020.

Paula VG, Cruz LL, Sene LB, Gratão TB, Soares TS, Moraes-Souza RQ, Damasceno DC, Volpato GT. Maternal-fetal repercussions of *Phyllanthus niruri* L. treatment during rat pregnancy. J Ethnopharmacol. 2020; 254: 112728. doi: 10.1016/j.jep.2020.112728.

Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacogn Rev. 2012; 6:1-5. doi: 10.4103/0973-7847.95849.

Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. Faseb J. 2008; 22: 659–661. doi 10.1096/fj.07-9574LSF

Rodrigues HG, Meireles CG, Lima JTS, Toledo GP, Cardoso JL, Gomes SL. Embryotoxic, teratogenic and abortive effects of medicinal plants. Rev Bras Plantas Med. 2011; 13: 359-366. doi:10.1590/s1516-05722011000300016

Sá-Filho GF, Silva AIB, Costa EM, Nunes LE, Ribeiro LHF, Cavalcanti JRL, Guzen FP, Oliveira LC, Cavalcante JS. Medicinal plants used in the Brazilian caatinga and the therapeutic potential of secondary metabolites: a review. Research, Society and Development. 2021; 10: e140101321096. doi: 10.33448/rsd-v10i13.21096.

Salewski E. Farbemethode zum markroskopishen nachweis von implantatconsstellen an uterus der ratter naunyn schmuderbergs. NaunynSchmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1964; 247: 367. doi: 10.1007/BF02308461

Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. Phytother Res. 2018; 32:1147-1162. doi: 10.1002/ptr.6055.

Silva MG, Aragão TP, Vasconcelos CF, Ferreira PA, Andrade BA, Costa IM, Costa-Silva JH, Wanderley AG, Lafayette SS. Acute and subacute toxicity of *Cassia occidentalis* L. stem and leaf in Wistar rats. J Ethnopharmacol. 2011; 136: 341-346. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.070.

Silva MGD, Furtado MM, Osório AT; Morais ICPDS, Amaral, MPMD, Coêlho AG, Arcanjo, DDR. The importance of toxicity tests for development and phytotherapy registration. Res Soc Dev. 2021; 10: e538101220137. doi: 10.33448/rsd-v10i12.20137.

Sirotkin AV, Alexa R, Alwasel S, Harrath AH, Ovcharenko D, Mlynček M, Kotwica J. Flavonoids as putative endocrine disrupters. Eur J Med Chem. 2020; 188: 112010. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.112010.

Šmíd V. Liver tests. Cas Lek Cesk. 2022; 161: 52-56. PMID: 35728957.

Teixeira TS, Vale RC, Almeida RR, Ferreira TPS, Guimarães LGL. Antioxidant pontential and its correlation with the contents of phenolic compounds and flavonoids of methanolic extracts from different medicinal plants. Rev Virtual Quim. 2017; 9: 1546-1559. ISSN: 1984-6835

Teodoro GR, Brighenti FL, Delbem AC, Delbem ÁC, Khouri S, Gontijo AV, Pascoal AC, Salvador MJ, Koga-Ito CY. Antifungal activity of extracts and isolated compounds from *Buchenavia tomentosa* on Candida albicans and non-albicans. Future Microbiol. 2015; 10: 917-927. doi: 10.2217/fmb.15.20.

Teodoro GR, Gontijo AVL, Salvador MJ, Tanaka MH, Brighenti FL, Delbem ACB, Delbem ÁCB, Koga-Ito CY. Effects of acetone fraction from Buchenavia tomentosa aqueous extract and gallic acid on *Candida albicans* biofilms and virulence factors. Front Microbiol. 2018; 9:647. doi: 10.3389/fmicb.2018.00647.

Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Medicinal plants: safe cure? Quím Nova. 2005; 28: 519–528. doi: 10.1590/S0100-40422005000300026

Verneaux V, Jouvenot M, Compagnone P, Propper AY, Adessi GL. Expression of c-fos and c-myc genes in uterus and nonreproductive organs during the implantation period in the rat. Biochem Cell Biol. 1992; 70: 142-148. doi: 10.1139/o92-021.

Volpato GT, Moraes-Souza RQ, Soares TS, Leal-Silva T, Damasceno DC. Medicinal plants for diabetes treatment during pregnancy. Curr Med Chem. 2017; 24: 404-410. doi: 10.2174/0929867323666161003122914.

Ye H, Shaw IC. Food flavonoid ligand structure/estrogen receptor-α affinity relationships - toxicity or food functionality? Food Chem Toxicol. 2019; 129: 328-336. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.008.

Yuan R, Tao X, Liang S, Pan Y, He L, Sun J, Wenbo J, Li X, Chen J, Wang C. Protective effect of acidic polysaccharide from Schisandra chinensis on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress. Biomed Pharmacother. 2018; 99: 537-542. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.079.

World Health Organization. WHO Tradicional medicine strategy: 2014-2023. Geneva: WHO; 2013.

ANEXO 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DO ARAGUAIA (CEUA-Araguaia)

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo Nº **23108.019265/2022-01**, do Projeto intitulado **"Efeitos materno-fetais do consumo de *Buchenavia tomentosa* durante a prenhez de ratas"**, sob a responsabilidade de **Tainara de Paula Peixoto Santos, Débora Cristina Damasceno, Paula Becker Pertuzatti** e **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 do Araguaia (Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT / Campus do Araguaia), em reunião ordinária de **06/05/2022**.

CERTIFICATE

We certify that the Protocol Nº **23108.019265/2022-01**, related to the Project entitled **"Maternal-fetal effects of *Buchenavia tomentosa* consumption during pregnancy of rats"**, 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 Committee on Ethics in the Use of Animals of Araguaia (Federal University of Mato Grosso – UFMT / Campus of Araguaia) in reunion at **05/06/2022**.

Barra do Garças, 09 de Maio de 2022.

Prof. Dr. ***Kleber Eduardo de Campos***
Presidente do CEUA-Araguaia
Portaria CONSEPE no. ***07/PROPEq/2020***

Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT
Campus Universitário do Araguaia – Unidade II
Avenida Valdon Varjão, nº 6.390. Barra do Garças - Mato Grosso. CEP: 78600-000
E-mail: ceua.cua.ufmt@gmail.com