



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL - CSTR
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM ZOOTECNIA
MESTRADO EM ZOOTECNIA

ESTUDO DA TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DA RAIZ DE *Krameria tomentosa* A. ST.-HIL EM CAMUNDONGOS E SUA AÇÃO BIOLÓGICA EM FERIDAS CUTÂNEAS DE OVINOS (*Ovis aries*)

RÔMULO FERNANDES DE FREITAS

PATOS - PB

2013



RÔMULO FERNANDES DE FREITAS

ESTUDO DA TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DA RAIZ DE *Krameria tomentosa* A. ST.-HIL EM CAMUNDONGOS E SUA AÇÃO BIOLÓGICA EM FERIDAS CUTÂNEAS DE OVINOS (*Ovis aries*)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação stricto sensu em Zootecnia, do Centro de Saúde e Tecnologia Rural - CSTR, da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Campus Patos - PB como requisito necessário à obtenção do grau de Mestre em Zootecnia.

Área de Concentração: Ciência Animal.

Prof. Dra. Ana Célia Rodrigues Athayde

Orientadora

Prof. Dr. Onaldo Guedes Rodrigues

Co-orientador

Patos-PB

2013

- F866e Freitas, Rômulo Fernandes de.
- Estudo da toxicidade aguda do extrato da raiz de *Krameria tomentosa* A. ST.-HIL em camundongos e sua ação biológica em feridas cutâneas de ovinos (*Ovis aries*). / Rômulo Fernandes de Freitas. - Patos, 2013.
38 f.: il. color.
- Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2013.
- "Orientação: Profa. Dra. Ana Célia Rodrigues Athayde; Prof. Dr. Onaldo Guedes Rodrigues".
- Referências.
1. Ovinos. 2. *Ovis aries*. 3. *Krameria tomentosa*. 4. Raiz de *Krameria tomentosa* - cicatrização - feridas. 5. Ovinos - feridas. 6. Ovinos - feridas cutâneas. 7. Ovinos - feridas - cicatrização. I. Athayde, Ana Célia Rodrigues. II. Rodrigues, Onaldo Guedes. III. Título.
- CDU 636.3(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

PROVA DE DEFESA DO TRABALHO DE DISSERTAÇÃO

TÍTULO: “Estudo da toxicidade aguda da raiz de *Krameria tomentosa* A. St-Hill em camundongos e sua ação biológica e farmacológica em feridas cutâneas de ovinos (*Ovis áries*)”

AUTOR: RÔMULO FERNANDES FREITAS

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ANA CÉLIA RODRIGUES ATHAYDE

JULGAMENTO

CONCEITO: APROVADO

Prof^a. Ana Célia Rodrigues Athayde
Presidente

Prof^a. Márcia Medeiros de Araújo
1^o Examinadora

Prof. EDNALDO QUEIROGA DE LIMA
2^o Examinador

Patos - PB, 30 de agosto de 2013

Prof^a. Ana Célia Rodrigues Athayde
Coordenadora

DEDICATÓRIA

**A Deus, PAI de todas as coisas,
A minha família,
Aos animais,
Ao meu colega, Médico Veterinário Francisco Jânio Gonçalves Junior
(*in memoriam*).**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela força, paciência, sabedoria e serenidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pela oportunidade de cursar este mestrado.

Ao Hospital Veterinário na pessoa do Professor Eldinê Miranda Neto, pelo espaço concedido para a realização do experimento.

À minha orientadora, Professora Ana Célia Rodrigues Athayde, pela oportunidade, confiança, paciência.

Aos Professores Onaldo Guedes Rodrigues e Wilson Wouflan da Silva, pela imensa colaboração durante a pesquisa.

Aos Professores Otávio Brilhante de Sousa e Antônio Flávio de Medeiros, pela imensa colaboração junto às avaliações histopatológicas.

Aos doutorandos Maiza Cordão e Fabrício Kleber e Vanessa Vieira, pela grande colaboração, juntos a este trabalho.

Aos alunos de graduação, Ricardo, Gian, Feroz, Diego (Galego), pela dedicação.

A todos os colegas de mestrado, belas amizades aqui construídas.

A Fazenda Jiqui, berço da criação do Gir Leiteiro e Santa Inês no sertão Nordestino, onde eu cresci e aprendi a amar os animais, fazendo deles uma parte da minha vida.

Agradecimento especial as pessoas que sempre de forma incondicional torceram e lutaram pelas minhas vitórias ao longo de minha vida: MINHA FIMÍLIA.

Meus pais, Juviniiano e Fátima,

Meus Irmãos, Júlio e Jusciano.

Minha babá, Maria.

Meus três sobrinhos, Maria Júlia, Maria Isabele e Jusciano Filho.

Aos meus avós, meus tios, etc.

Meus sogros, Pedro e Alaíde.

Um agradecimento mais que especial a minha linda e querida esposa Arkeline Mayara A. L. A. Fernandes Freitas, pelo amor, paciência, dedicação, força, e por ter estado ao meu lado durante todo este tempo. TE AMO.

OBRIGADO

LISTA DE TABELAS

Tabela Capítulo 1 - Percentual médio e desvio padrão da redução semanal das feridas nos diversos grupos tratados com o extrato etanólico da <i>K. tomentosa</i>	18
Tabela Capítulo 2 - Animais expostos, número de mortos e taxa de letalidade do extrato etanólico de <i>K. tomentosa</i> nos grupos tratados e controle.	9

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fígado: Observa-se hepatócitos com pequenos vacúolos intracitoplasmáticos com presença de necrose com fibrina, restos celulares associados ao material amarronzado e levemente granular na superfície capsular..... 10

LISTA DE ABREVIACÕES

DL	Dose Média Letal
DMNL	Dose Média Não Letal
°C	GRAUS Celsius
ML	Mililitro
MG	Miligrama
M/V	Massa/Volume
H	Hora
TNT	Tecido Não Tecido

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: ESTUDO DA AÇÃO BIOLÓGICA DA RAIZ DE <i>KRAMERIA TOMENTOSA</i> A. ST.-HIL EM FERIDAS CUTÂNEAS DE OVINOS (<i>OVIS ARIES</i>) NO SEMIÁRIDO PARAIBANO.	9
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	13
2 MATERIAL E MÉTODOS	14
2.1 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA	14
2.2 MATERIAL BOTÂNICO	14
2.3 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS	14
2.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS EM OVINOS	14
2.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	15
2.6 PROCEDIMENTO ÉTICO	16
2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20
CAPÍTULO 2: ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DA RAIZ DE <i>KRAMERIA TOMENTOSA</i> A. ST.-HIL, EM CAMUNDONGOS.	1
RESUMO	3
ABSTRACT	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 MATERIAL E MÉTODOS	7
2.1 MATERIAL BOTÂNICO	7
2.2 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS	7
2.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS EM CAMUNDONGOS	7
2.4 PROCEDIMENTO ÉTICO	8
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	8
RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
REFERÊNCIAS	12
AGRADECIMENTOS	14

**CAPÍTULO 1: ESTUDO DA AÇÃO BIOLÓGICA DA RAIZ DE *KRAMERIA*
TOMENTOSA A. ST.-HIL EM FERIDAS CUTÂNEAS DE OVINOS (*OVIS ARIES*) NO
SEMIÁRIDO PARAIBANO.**

Rômulo Fernandes de Freitas^{a*}, Júlio Cesar Fernandes de Freitas^b, Lídio Ricardo Bezerra de Melo, Onaldo Guedes Rodrigues^d, Wilson Wouflan da Silva^d, Ana Célia Rodrigues Athayde^a

ESTUDO DA AÇÃO BIOLÓGICA DA RAIZ DE *KRAMERIA TOMENTOSA* A. ST.-HIL EM FERIDAS CUTÂNEAS DE OVINOS (*OVIS ARIES*) NO SEMIÁRIDO PARAIBANO.

STUDY ON THE BIOLOGICAL ACTION OF THE ROOT OF *KRAMERIA TOMENTOSA* A. ST.-HILL IN CUTANEOUS WOUNDS OF SHEEP (*OVIS ARIES*) IN THE SEMIARID OF PARAÍBA.

Rômulo Fernandes de Freitas^{a*}, Júlio Cesar Fernandes de Freitas^b, Lídio Ricardo Bezerra de Melo, Onaldo Guedes Rodrigues^d, Wilson Wouflan da Silva^d, Ana Célia Rodrigues Athayde^a.

^a Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, ZC: 58.108-110, Patos, Paraíba State, Brazil.

^b Médico Veterinário, Secretaria de Agricultura, Prefeitura Municipal de Santa Terezinha - PB

^d Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, UFCG, Patos – PB

^e Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

*Corresponding author. Tel.: +55 839 99267076; E-mail address: romulofazendas@hotmail.com (R. F. Freitas).

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento tópico do extrato etanólico da raiz de *Krameria tomentosa* em feridas cutâneas de ovinos. Catorze ovinos fêmeas da raça Santa Inês foram enumerados e divididos em 4 grupos de acordo com os tratamentos. Os animais enumerados de 1 a 7 tiveram do lado esquerdo tratamento controle e do lado direito extrato da planta a 10%, os animais enumerados de 8 a 14 tiveram do lado esquerdo tratamento com pomada a base de antibiótico e do lado direito, extrato da planta a 5%. A aplicação diária dos tratamentos foi realizada sobre ferida diariamente, sendo as avaliações macro e microscópicas feitas semanalmente. As avaliações das feridas foram feitas do ponto de vista clínico, morfométrico e histopatológico nos períodos pré-determinados. Morfometricamente, em todas as avaliações, as feridas tratadas com a planta a 5% apresentaram maior percentual de contração que as dos demais grupos. Do ponto de vista histopatológico, as feridas dos grupos tratados apresentaram melhor cicatrização que as do grupo controle, sendo que as do grupo tratado com extrato a 5% revelaram mais características de total cicatrização aos 21 dias.

Palavras-chave: Ferida, Cicatrização, Ovinos, *Krameria tomentosa*.

ABSTRACT

This study aimed at evaluating the effects of topical treatment of ethanol extract of *Krameria tomentosa* root in skin wounds of sheep. Fourteen Santa Ines female sheep were numbered and divided into 4 groups according to the treatments. Animals numbered from 1 to 7 had control treatment on the left side. On the right side, the treatment was conducted with plant extract at 10%. Animals numbered from 8 to 14 were treated with ointment based on antibiotic on the left side. The plant extract at 5% was used on the right side for this group. The treatment was performed on wound everyday and the macroscopic and microscopic evaluations made conducted weekly. The wounds evaluations were performed through clinical, morphometric and histopathological points of views in pre-determined periods of time. Morphometrically, the wounds treated with the plant at 5% showed a higher percentage of contraction than in other groups in all evaluations. Histopathologically, the wounds of the treated groups showed better healing than the ones of the control group. The wounds of the group treated with the extract at 5% showed more total healing characteristics from the 21st day.

Keywords: Wound healing, Sheep, *Krameria tomentosa*.

1 INTRODUÇÃO

Desde princípio o homem tem utilizado produtos naturais como opção terapêutica para a cura de várias enfermidades (BATISTA et al., 2012). As propriedades farmacológicas das plantas são abundantes, sendo usadas para cura da dor, infecções e cicatrização de feridas, embora muitas vezes seus constituintes químicos não sejam conhecidos (SOUZA; FELLINI, 2006; ARCANJO et al., 2012).

O gênero *Krameria* está presente em várias regiões do Brasil (SIMPSON, 2013). Sua raiz tem sido empregada na medicina popular em humanos no tratamento de disenterias, estomatites, diarreia, corrimentos vaginais, hemorragias hemorroidais, afecções de boca e inflamações em geral (OLIVEIRA; BARROS; MOITA NETO, 2010) e no tratamento de câncer (ALONSO-CASTRO et al., 2011). Uma destas espécies é a *Krameria tomentosa*, conhecida popularmente por caninana ou carrapicho de cavalo, é uma erva que pertence a família *Krameriaceae* (SIMPSON, 1989; CASTRO; MORO; MENEZES, 2012). A *Krameria tomentosa* é uma espécie pouco estudada sob o ponto de vista fitoterápico, sendo encontrada em quase todas as regiões do Nordeste brasileiro (MADEIRO et al., 2012; SILVA et al., 2001).

No nordeste brasileiro a ovinocultura desempenha um papel importante na economia na agricultura familiar França; Holanda Júnior; Sousa Neto (2006), sendo o manejo desses animais realizado de forma rústica, com instalações precárias, que causam consideráveis transtornos ao animal, observando-se com frequência lesões traumáticas de pele (MACÊDO et al., 2008).

Compostos de plantas medicinais têm sido utilizados no tratamento de cicatrização para alguns tipos de tecido, entretanto é reservado a pele a maior importância, certamente pelo maior percentual de lesões desse tecido em relação aos demais e por este ser o tecido de escolha para o estudo da cicatrização (BRANCO NETO et al., 2006).

Portanto faz-se necessário a comprovação científica deste conhecimento terapêutico das plantas, para que possa ser utilizada de uma maneira mais segura. Este trabalho teve como objetivo estudar a ação biológica, principalmente a ação cicatrizante da raiz da planta *Krameria tomentosa* em feridas cutâneas de ovinos, em ambiente semiárido.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no Laboratório Multiusuário de Pesquisas Ambientais (LAMPA) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, sendo a parte experimental com os ovinos no HOSPITAL VETERINÁRIO do CSTR/UFCG. O experimento foi realizado no período de maio a setembro de 2012.

2.2 MATERIAL BOTÂNICO

Foram coletadas amostras da planta *Krameria tomentosa* no município de São Mamede - PB, localizado geograficamente com latitude de 6° 53' 46.63'' e longitude 37° 15' 58.25'', com 225 metros acima do nível do mar, no horário da manhã às 6:00h. Após a coleta, partes da planta foram levadas para identificação botânica e preparação de exsicata, que foi montada e depositada no Herbário da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, no Campus de Patos, sob o registro CSTR – 2546.

2.3 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

As amostras da raiz da planta foram lavadas em água corrente e depois secas ao ar livre, em seguida as amostras foram pesadas em balança digital. Depois foram colocadas em estufa de ventilação forçada a temperatura de 55°C por 48 horas para desidratação e pesadas novamente para obtenção da umidade. Em seguida trituradas em moinho até ficar em estado de pó. O material foi colocado em sache (TNT) e colocado em vidro recoberto por papel alumínio e adicionado 1000 mL de álcool cereal. Após 72 horas o líquido foi filtrado em funil com papel de filtro para a obtenção de extrato líquido.

2.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS EM OVINOS

Foram utilizados 14 ovinos do sexo feminino, da raça Santa Inês, com idade variando de 6 a 10 meses, peso médio de 33 kg, everminados e submetidos à imunização antitetânica com 5000UI por animal, conforme bula. Os animais foram identificados individualmente por brincos com numeração de um a catorze, contendo ficha de acompanhamento individual,

sendo devidamente catalogadas as observações semanais da avaliação clínica geral conforme os métodos semiológicos usuais e, relacionadas às características evolutivas da lesão. Os animais foram mantidos sob as mesmas condições ambientais sob sistema intensivo e de manejo alimentar com dieta a base de concentrado (farelo de milho, farelo de trigo e farelo de soja) e volumoso (Tifton 85), sal mineral e, água *ad libitum*.

2.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para o ensaio experimental dos tratamentos, foram realizadas cirurgicamente lesões de primeira intenção a serem tratadas posteriormente por segunda intenção (Barroso et al 2010 modificado). Os ovinos foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de 12 horas e, posteriormente, a medicação pré-anestésica intravenosa, xilazina na dose de 0,1 mg/kg. Estabelecido o efeito sedativo e mantidos em decúbito lateral, foram feitas anestésias locais infiltrativas em “L” invertido, com 5ml de lidocaína na concentração 2% sem vaso constritor nos dois lados do animal (MASSONE, 2008). Foram realizadas assepsias com clorexidina 0,5% e realizado as incisões de 2 x 2 centímetros, bilaterais nas regiões laterais do costado, onde foram realizados os tratamentos:

G1: Grupo de animais tratados com solução salina estéril a 0,9% (controle).

G2: Grupo de animais tratados com o extrato etanólico da raiz de *K. tomentosa*, na concentração de 10% com 0,05mg/ml(m/v).

G3: Grupo de animais tratados com pomada a base de penicilina e dihidroestreptomicina.

G4: Grupo de animais tratados com o extrato etanólico da raiz de *K. tomentosa*, na concentração de 5% com 0,025mg/ml(m/v).

As avaliações com auxílio de paquimetria digital foram feitas inicialmente 24 horas após indução da ferida, sendo os tratamentos iniciados 48 horas após indução da ferida. Posteriormente estas avaliações foram realizadas em intervalos de sete dias, até a constatação macroscópica de completa cicatrização. Em um primeiro momento, caracterizada pela evolução cicatricial da lesão, com mensuração da lesão por paquimetria digital. As feridas foram higienizadas com solução salina a 0,9% e gase.

Na análise macroscópica das feridas operatórias, foram acompanhadas a ocorrência de hemorragia (sim ou não), a presença e extensão de crostas (total, parcial ou ausente), a presença de secreção (sim ou não) (BRANCO-NETO et. al., 2006).

A avaliação microscópica do processo de cicatrização foi avaliada através de biópsias de pele. A coleta das amostras foi obtida com o animal sedado e submetido à anestesia local infiltrativa, tendo sido a peça cirúrgica colocada em recipiente com formol a 10% (BARROSO et al., 2010).

As amostras de tecido foram processadas e incluídas em parafina histológica. Foram obtidas secções histológicas de 5 μ m de espessura para coloração por HE. Os cortes de tecidos foram analisados morfológicamente. Nas observações de microscopia de luz, foram avaliados os seguintes parâmetros: proliferação vascular, proliferação fibroblástica, fibras colágenas e reepitelização. Para proliferação vascular, células polimorfonucleares, células mononucleares, proliferação fibroblástica e fibras colágenas foram atribuídas quatro graduações: ausente, discreta, moderada e acentuada. Para a reepitelização serão três: ausente, parcial e completa (BRANCO-NETO et. al., 2006).

2.6 PROCEDIMENTO ÉTICO

Este trabalho foi submetido para avaliação à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), sendo aprovado sob número de Protocolo CEP/UFCG 03/2012 e foi realizado de acordo com as normas técnicas de biossegurança e ética.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados referentes as médias de regressão semanal das feridas, foram submetidas a análise de variância (ANOVA), e para verificação na diferença entre os tratamentos, os resultados foram submetidos ao teste de Tukey com 0,05% de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira semana após o início do experimento não se observou diferença significativas ($p < 0.05\%$) na redução da ferida entre os grupos controle negativo, positivo e tratados com extrato alcoólico da raiz de *Krameria* a 10%, porém se observou uma maior redução das feridas do grupo dos animais tratados com o extrato alcoólico a 5%. Estes resultados diferem de (OLIVEIRA et al., 2010), onde na avaliação aos sete dias a regressão o grupo controle foi superior ao grupo tratado.

Aos quinze dias pós o tratamento, o processo de cicatrização foi idêntico para todos os grupos, porém o grupo tratado com a *Krameria* a 5% apresentou uma maior regressão, mesmo quando comparado com o grupo de animais tratados com antibiótico, demonstrando sua ação quanto ao impedimento na formação de secreção e diminuição visível da área da ferida cirúrgica, provavelmente porque neste grupo houve uma formação de crosta mais delgadas, favorecendo na dinâmica da cicatrização (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003a). Estes resultados diferem de Barroso et al. (2010), onde os resultados de regressão do diâmetro das feridas o grupo controle foi superior seguido pelo tratamento com líquido de Dakin, e por PVPI e barbatimão.

Nas semanas subsequentes observou-se que os grupos tratados com extrato da *Krameria* a 10 e 5% foram superiores quando comparados ao grupo controle, praticamente sem apresentar diferenças significativas. Na quarta semana os animais tratados com o extrato de *Krameria* a 5%, apresentam do ponto de vista macroscópico, uma completa cicatrização, se destacando dos demais grupos. Para os demais grupos este resultado só veio acontecer na quinta semana. Provavelmente, o resultado observado no grupo tratado com o extrato de *Krameria* na concentração de 5% aconteceu pelo fato de que as feridas tratadas a essa concentração produziram menos crostas.

Com a ausência de secreções, pus e odor fétido pode-se presumir que não houve infecção das feridas avaliadas (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003b). O grupo da planta a 5% teve uma melhor uniformidade nos resultados do desvio padrão (Tabela 1), representando maior homogeneidade nas feridas deste grupo com relação aos demais.

Tabela Capítulo 1 - Percentual médio e desvio padrão da redução semanal das feridas nos diversos grupos tratados com o extrato etanólico da *K tomentosa*.

GRUPOS	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana	5ª semana
G1	26,8 ± (14,7)	50,4 ± (13,5)	69,1 ± (14,5)	86,0 ± (23,9)	100,0 ± (0,0)
G2	32,8 ± (12,6)	49,1 ± (18,5)	81,7 ± (15,1)	95,8 ± (11,1)	100,0 ± (0,0)
G3	28,1 ± (7,7)	55,7 ± (12,8)	80,8 ± (20,7)	98,1 ± (4,9)	100,0 ± (0,0)
G4	43,1 ± (7,8)	57,4 ± (9,7)	86,3 ± (13,5)	100,0 ± (0,0)	100,0 ± (0,0)

Grupo: G1 – controle; G2 – extrato etanólico a 10%; G3 – controle positivo; G4 – extrato etanólico a 5%.

Na avaliação histopatológica aos sete dias de tratamento, os grupos tratados com o extrato etanólico, apresentaram melhor cicatrização das feridas quando comparada ao grupo controle, apresentando projeção discreta a moderada do epitélio na área ulcerada (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003a). Na superfície livre observou-se restos celulares que estão em processo de degeneração formando crostas. Na derme foi observada discreta proliferação de fibras colágenas ainda em organização estrutural, formando um tecido mais forte e elástico (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Na segunda coleta, aos catorze dias, nos grupos tratados com extrato a 5% e antibiótico observou-se epitélio com projeções digitiformes na derme superficial. Também foi identificada uma grande quantidade de células no tecido conjuntivo da derme evidenciando um processo mais avançado de cicatrização (HUSSNI et. al., 2010).

Aos vinte e um dias de tratamento observou-se um tecido cicatricial maduro em todos os grupos, sendo que no grupo tratado com extrato a 5% houve maior desenvolvimento do epitélio de revestimento com características de cicatrização. Resultados similares foram descritos por Oliveira et. al. (2010), na avaliação do efeito cicatrizante da *Caesalpinia ferrea* (jucá). As camadas do epitélio estratificado apresentaram distribuição e espessura normais. A derme apresentando os componentes estruturais básicos revelando folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. Resultados similares foram encontrados por Santos et al. (2012) no tratamento de feridas com mel. Afirmando as características de um tecido cicatrizado.

Os resultados deste estudo sugerem que o extrato alcoólico da raiz *Krameria tomentosa* apresenta bioatividade no processo de cicatrização tanto em relação ao tempo de regressão, quanto aos aspectos macro e microscópicos da ferida. Entretanto, é importante ampliar os estudos em animais, com diferentes dosagens, além de realizar o isolamento de componentes da planta responsáveis pela resposta positiva no processo cicatricial.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho, respeitando a metodologia sugerem que o extrato etanólico da raiz de *Krameria tomentosa* apresentou:

- toxicidade aguda em camundongos inoculados por via intraperitoneal;
- bioatividade no processo de cicatrização, com redução do tempo de regressão da ferida e estímulo ativo na reestruturação histológica com efetiva visualização dos aspectos macro e microscópicos.

REFERÊNCIAS

ALONSO-CASTRO, A. J.; VILLARREAL, M.L.; SALAZAR-OLIVO, L. A.; GOMEZ-SANCHEZ, M.; DOMINGUEZ, F.; GARCIA-CARRANCA. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, Phytochemical and ethnobotanical studies. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 133, p. 945-972, 2011.

ARCANJO, D. D. R.; ALBUQUERQUE, A. C. M.; MELO NETO, B.; SANTANA, L. C. L. R.; MEDEIROS, M. G. F.; CITÓ, A. M. G. L. Bioactivity evaluation against *Artemia salina* Leach of medicinal plants used in Brazilian Northeastern folk medicine. *Braz. J. Biol.*, v. 72, n. 3, p. 505-509, 2012.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Ver Bras Ciên farm.*, v. 41, n. 1, 2005.

BARROSO, J. E. M.; XIMENES, F. H. B.; LEITE, C. R.; MUSTAFA, V. S.; BORGES, J. R. J.; CASTRO, M. B.; GODOY, R. F. Comparação entre os efeitos na cicatrização de pele por segunda intenção em ovinos. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 4, p. 298-302, 2010.

BATISTA, J. S.; OLINDA, R. G.; MEDEIROS, V. B.; RODRIGUES, C. M. F.; OLIVEIRA, A. F.; PAIVA, E. S.; FREITAS, C. I. A.; MEDEIROS, A. da C. Atividade antibacteriana e cicatrizante do óleo de buriti *Mauritia flexuosa* L. *Ciência Rural*, v. 42, n. 1, p. 136-141, 2012.

BRANCO-NETO, M. L. C.; RIBAS-FILHO, J. M.; MALAFAIA, O.; OLIVEIRA-FILHO, M. A.; CZECZKO, N. G.; AOKI, S.; CUNHA, R.; FONSECA, V. R.; TEIXEIRA, H. M.; AGUIAR, L. R. F. Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius raddi*) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir. Bras. S.*, 2, p. 15-20, 2006.

CASTRO, A. S. F.; MORO, M. F.; MENEZES, M. O. T. O Complexo Vegetacional da Zona Litorânea no Ceará: Pecém, São Gonçalo do Amarante. *Acta Botanica Brasilica*, v. 26, n. 1, p. 108-124, 2012.

FRANÇA, F. M. C.; HOLANDA JUNIOR, E. V.; SOUSA NETO, J. M. Modelo de exploração de caprinos e ovinos para agricultores familiares do semiárido por meio de sistema Agrossilvipastoril. Pesquisa realizada por meio da PRODETAB-EMBRAPA/IICA, 2006. Disponível em: <http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CNPC/20628/1/24.pdf>. Acessado em: 15 de ago. 2013.

HOLLANDER, D. A.; ERLI, H. J.; THEISEN, A.; FALK, S.; KRECK, T.; MULLER, S. Standardized qualitative evaluation of scar tissue properties in an animal wound healing model. *Wound Repair Regen*, v. 11, p. 150-157, 2003.

HUSSNI, C. A.; GROH, T. M.; ALVES, A. L. G.; CROCCI, A. J.; NICOLLETI, J. L. M.; WATANABE, M. J. Efeito da fenilbutazona na cicatrização de feridas cutâneas experimentais de equinos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 262-267, 2010.

MACÊDO, J. T. S. A.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A. F. M.; SIMÕES, S. V. D. Doenças de pele em caprinos e ovinos no semiárido brasileiro. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 28, n. 12, p. 633-642, 2008.

MADEIRO, S. A. L.; LUCENA, H. F. S.; SIQUEIRA, C. D.; DUARTE, M. C.; BRAZ-FILHO, R.; BARBOSA FILHO, J.; SILVA, M. S.; TAVARES, J. F. New Neolignans from *Krameria tomentosa* A. St.-Hill. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 23, n.11, p. 2021-2026, 2012.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P. D.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. *An. Bras. Dermatol.*, v. 78, n. 4, p. 393-410, 2003a.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P. D.; MANDELBAUM, M. H.S. 2003b. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II. *An. Bras. Dermatol.* [online], v. 78, n. 5, p. 521-522, 2003b.

MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas: Texto e Atlas Colorido*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p.147-168.

OLIVEIRA, A. F.; BATISTA, J. S.; PAIVA, E. S.; SILVA, A. E.; FARIAS, Y. J. M. D.; DAMASCENO, C. A. R.; BRITO, P. D.; QUEIROZ, S. A. C.; RODRIGUES, C. M. F.; FREITAS, C. I. A. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v. 12, n. 3, p. 302-310, 2010.

OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Revista brasileira de plantas medicinais*. Botucatu, v. 12 n. 3, p. 282-301, 2010.

SANTOS, I. F. C.; GROSSO, S. L. S.; BAMBO, O. B. NHAMBIRRE, A. P.; CARDOSO, J. M. M. C.; SCHMIDT, E. M. S.; MARUJO, R. B. 2012. Mel e açúcar mascavo na cicatrização de feridas. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 42, n. 12, p. 2219-2224, 2012.

SILVA, S. A. S.; CASTRO, J. C. M.; SILVA, T. G.; CUNHA, E. V. L.; BARBOSA, J. M. F. e SILVA, M. S. Kramentosan, a new trimeric lignan from the roots of *Krameria tomentosa*. *Natural Product Letters*, v. 15, n. 5, p. 323-329, 2001.

SIMPSON, B. *Krameriaceae* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB8094> . Acessado em: 07 de ago. 2013.

SIMPSON, B. B. *Krameriaceae*. Flora neotropical Monograph. *New York. New York Botanical Garden*, v. 49, p. 2-88, 1989.

SOUZA, C. D.; FELFINI, J. M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Bot. Bras.*, v. 20, n. 1, p. 135-142, 2006.

**CAPÍTULO 2: ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DA RAIZ DE
KRAMERIA TOMENTOSA A. ST.-HIL, EM CAMUNDONGOS**

Rômulo Fernandes de Freitas^{a*}, Ana Raquel Carneiro Ribeiro^a, Júlio Cesar Fernandes de Freitas^d, Onaldo Guedes Rodrigues^c, Lídio Ricardo Bezerra de Melo^e, Wilson Wouflan da Silva^c, Ana Célia Rodrigues Athayde^a.

ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DA RAIZ DE *KRAMERIA TOMENTOSA* A. ST.-HIL, EM CAMUNDONGOS

ACUTE TOXICITY STUDY OF THE ROOT EXTRACT OF *KRAMERIA TOMENTOSA* A. ST.-HIL, IN MICE

Rômulo Fernandes de Freitas^{a*}, Ana Raquel Carneiro Ribeiro^a, Júlio Cesar Fernandes de Freitas^d, Onaldo Guedes Rodrigues^c, Lídio Ricardo Bezerra de Melo^e, Wilson Wouflan da Silva^c, Ana Célia Rodrigues Athayde^a.

^a Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, ZC: 58.108-110, Patos, Paraíba State, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, UFCG, Patos – PB

^c Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, UFCG, Patos – PB

^d Médico Veterinário, Secretaria de Agricultura, Prefeitura Municipal de Santa Terezinha-PB

^e Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária- UFCG, Campus de Patos-PB

* Corresponding author. Tel.: +55 83 99267076; E-mail address: romulofazendas@hotmail.com (R. F. Freitas).

RESUMO

Este estudo teve como objetivo, a avaliação toxicológica aguda por via intraperitoneal em camundongos, e a determinação da DL 50. Foram utilizados 30 camundongos, divididos em 5 grupos tratados com doses de, 1370; 1027,5; 685; 342,5mg/kg, sendo utilizada água destilada como controle. Os animais foram colocados em gaiolas, sendo inoculados intraperitonealmente e observados a 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h e depois a cada 24 horas durante 14 dias. Foram avaliados sinais de intoxicação, número de mortos e sobreviventes. A determinação da DL50 em camundongos resultou entre 1027,5 mg/kg e 685 mg/kg de massa corpórea. Os achados histopatológicos mostraram alterações no fígado e rim nos animais tratados com doses de 1370mg/kg e alterações de fígado tratado com 1027,5mg/kg. Não foram identificadas alterações de comportamento digna de nota nos grupos tratados com doses de 685 mg/kg; 342,5 mg/kg e grupo controle. A avaliação macroscópica dos órgãos não se observou alterações em nenhum dos grupos.

Palavras-chave: Toxicidade, fitoterapia, plantas medicinais.

ABSTRACT

This study focused on the intraperitoneally acute toxicological evaluation in mice and the LD50 determination. Total of 30 mice were divided into five groups and treated with dosages of 1370, 1027.5, 685 and 342.5 mg/kg, in which distilled water was used as control. The animals were placed in cages and were intraperitoneally inoculated. They were observed in intervals of 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h and then every 24 hours for 14 days. Intoxication signs and the number of deaths and survivors were observed. The determination of LD50 in the mice resulted between 1027.5 mg/kg and 685 mg/kg of the body mass. The histopathology results showed changes in the liver and the kidney in animals treated with doses of 1370 mg/kg and changes in the liver for the ones treated with 1027.5 mg/kg. No significant changes were identified in groups treated with doses of 685 mg/kg and in the control group. The macroscopic examination of the organs did not reveal abnormalities in any group.

Keywords: Toxicity, Phytotherapy, Medicinal plants.

1 INTRODUÇÃO

Plantas medicinais têm sido utilizadas na maioria das vezes de forma indiscriminada pelas pessoas (LIMA et al., 2006). A Organização Mundial da Saúde WHO (2002) avalia que até 80% da população de alguns países em desenvolvimento emprega componentes de plantas medicinais para tratamento de doenças. Porém, é essencial assegurar a eficácia e a qualidade destes compostos, pois sua utilização sem a avaliação toxicológica necessária pode acarretar efeitos adversos (VENDRUSCOLO; RATES; MENTZ, 2005). Apesar do uso abundante dos fitoterápicos, os estudos que avaliam a toxicidade desses produtos são escassos (TUROLA; NASCIMENTO, 2006). Para melhor conhecimento do tratamento com plantas, é importante a avaliação do risco/benefício.

A *Krameria tomentosa* é uma planta, conhecida popularmente por caninana ou carrapicho de cavalo. Ela pertence à família *Krameriaceae*, composta por 18 espécies de plantas herbáceas ou arbustivas que estão dispersas em regiões das Américas (SIMPSON, 2013). Esta planta apresenta características de um arbusto de caule liso, estriado, glabro na parte inferior e pubescente na superior, folhas longas pecioladas (pecíolos com 3-6 espinhos na base), elípticas, espinescentes no ápice, pubescentes; flores curtas –pediceladas, grandes, de quatro sépalas e cinco pétalas, as duas superiores elípticas e as três inferiores espátulo-rombóide, dentadas no ápice, dispostas em racimos bracteados; brácteas e bractéolas tomentosas; ovário viloso; fruto de vagem globosa, unisperma, com numerosos espinhos e sedas rígidas (SIMPSON, 1989).

Sua raiz tem sido empregada na medicina popular em humanos no tratamento de disenterias, estomatites, diarreia, corrimentos vaginais, hemorragias e afecções de boca e inflamações em geral (OLIVEIRA; BARROS; MOITA NETO, 2010).

Poucos estudos foram realizados com esta espécie, do ponto de vista fitoquímico foi realizado um estudo por Silva et al (2001), no qual foi isolada uma trinorneolignana inédita e outras quatro comuns a outras espécies. Recentemente foi realizado um trabalho por Madeiro (2012) onde, foram identificados cinco neolignanas, duas delas com estruturas inéditas [1,1'-(*E*) - propenil-4-metóxi-3,4' - oxineolignana (ottomentosa) e ácido 2 - (2'- hidróxi - 4',6'- dimetoxifenil) benzofurano - 5 - carboxílico (sobralina)], além de três compostos conhecidos [eupomatenóide 6, di-hidrocarinatidina e 2 - (2',4'- di-hidroxifenil) - 5 - (*E*) - propenilbenzofurano].

Tentando diminuir a resistência à prescrição de fitoterápicos e aumentar a possibilidade de adesão da população ao tratamento, é muito importante, não só o controle de

qualidade desde o cultivo da droga vegetal até o produto final, mas também o estudo fitoquímico das plantas, entre eles o toxicológico (MELO et al., 2007).

Este trabalho tem como objetivo descrever os resultados obtidos com a investigação preliminar da toxicidade aguda dos extratos alcoólicos da raiz de *Krameria tomentosa* por meio da determinação da dose letal 50% (DL50), utilizando a via intraperitoneal.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 MATERIAL BOTÂNICO

As amostras de *Krameria tomentosa* foram coletadas no município de São Mamede - PB, com latitudes de 6° 53' 46.63" S , 37° 15' 58.25" W, elevação 225 metros, às 6:00hs da manhã, de onde foram levadas para identificação botânica e preparação de exsicata, que foi montada e depositada no Herbário da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, no Campus de Patos sob o registro CSTR – 2546. As raízes foram enviadas ao Laboratório Multiusuário de Pesquisas Ambientais (LAMPA) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, sendo a parte experimental com os camundongos realizada no Biotério do CSTR/UFCG. O experimento foi realizado no período de maio de 2012.

2.2 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

As raízes de *K. tomentosa* foram submetidas à secagem em estufa com circulação forçada de ar, em temperatura de 55°C, por 48 horas, até estabelecer umidade, sendo trituradas e posteriormente pesadas. O material foi colocado em sachê (TNT) e colocado em vidro recoberto por papel alumínio e adicionado 2000mL de álcool cereal. Após 72 horas o líquido foi filtrado em funil com papel de filtro para a obtenção de extrato líquido e o material obtido, concentrado por rotoevaporação, a uma temperatura de 60°C através de destilação simples até obtenção do extrato líquido. Os resíduos sólidos foram levados à estufa 40°C, para secagem, até peso constante (KRYCHAK-FURTADO, 2006). A concentração final do extrato etanólico resultou em 137mg/ml(m/v).

2.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS EM CAMUNDONGOS

Foram utilizados 30 camundongos do sexo feminino, da raça albinos swiss, com peso médio de 33,5 g, mantidos no biotério do CSTR/UFCG. Os animais foram divididos em cinco grupos, contendo seis animais cada grupo, sendo tratados com água e ração comercial *ad libitum* (BRASIL, 2004).

No dia da administração dos extratos, os animais foram pesados em balança semi-analítica, marcados individualmente e tratados com uma dose do extrato alcoólico de

Krameria tomentosa, intraperitonealmente nas doses de 1370mg/kg (100%), 1027,5mg/kg (75%); 685mg/kg (50%); 342,5mg/kg (25%); sendo utilizada água destilada como controle. O volume padrão para todos os grupos foi de 10ml/kg (0,1 ml/10g). Após a administração, os animais foram observados nos tempos de 15min, 30min e 1h, 2h, 4h, 8h, 12h 24h e posteriormente a cada 24 horas totalizando 14 dias de observações (CUNHA et al., 2009). Os parâmetros gerais de toxicidade observados foram o índice de mortalidade, resposta ao toque, contorção e ataxia, tremores, convulsões, lacrimejamento, salivação, micção e defecção, piloereção, ptose, efeitos na respiração, movimentação e tônus muscular segundo preconiza (CARLINI, 1972; HEUVEL; FIELDER; KOUNDAKJIAN, 1990; BRITO, 1994).

Os animais que entraram em óbito durante o período de observação foram necropsiados e seus órgãos abdominais e torácicos avaliados. No 14º dia, 50% dos animais do grupo controle foram sacrificados, houve a coleta dos órgãos abdominais e torácicos os quais foram analisados macro e microscopicamente.

2.4 PROCEDIMENTO ÉTICO

O trabalho foi submetido para avaliação a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), sendo aprovado sob número de Protocolo CEP/UFCG 03/2012 e foi realizado de acordo com as normas técnicas de biosegurança e ética.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os animais foram distribuídos em um delineamento inteiramente casualizado em um arranjo fatorial 5x6 (5 concentrações de extrato da raiz de *Kraméria tomentosa* e 6 repetições). Aplicado o teste X^2 (Qui-quadrado) 2 a 2, de acordo com o programa Bio Stat 5.8, com probabilidade 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram identificadas alterações de comportamento dignas de nota nos grupos tratados com doses de 685 mg/kg; 342,5 mg/kg e grupo controle. Nos animais submetidos a doses de 1370 e 1027,5mg/kg foram observados sinais de intoxicação significativos, sendo, resposta ao toque, piloereção, contorção e ataxia. Os animais mortos durante o experimento morreram dentro de 48 horas de observação, indicando uma absorção bastante rápida do extrato. Os animais sobreviventes às inoculações já apresentavam sinais de recuperação total após 24 horas de observação, apresentando sinais de autolimpeza.

Na avaliação macroscópica dos órgãos (coração, fígado, rins, pulmões, estomago) não foram observadas alterações, em nenhum dos grupos do experimento.

Na determinação da DL50 os camundongos que receberam por via intraperitoneal doses de 1370 mg/kg; 1027,5 mg/kg; 685 mg/kg; 342,5 mg/kg do extrato e grupo controle apresentaram um percentual de mortalidade variando de 50, 50, 0, 0, 0%, respectivamente. A análise do valor da DL50, correspondeu entre 1027,5 mg/kg e 685 mg/kg de massa corpórea (Tabela 1).

Tabela Capítulo 2 - Animais expostos, número de mortos e taxa de letalidade do extrato etanólico de *K. tomentosa* nos grupos tratados e controle.

	Nº Expostos	Nº Mortos	Letalidade(%)
G1 (1370mg/kg)	06	03	50%
G2 (1027,5mg/kg)	06	03	50%
G3 (685mg/kg)	06	0	0%
G4 (342,5mg/kg)	06	0	0%
Controle	06	0	0%

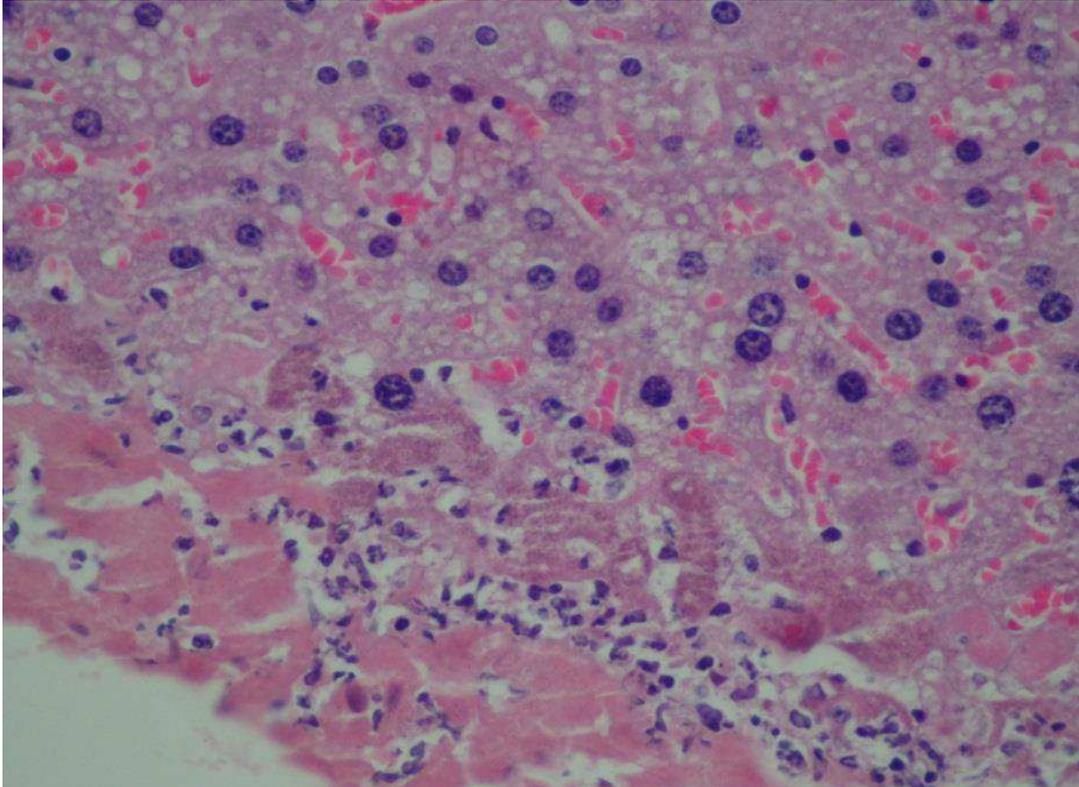
G 1: grupo 100%; G 2: grupo 75%; G 3: Grupo : 50%; Grupo 4: 25%.

Os efeitos sob o sistema nervoso central são inespecíficos, entretanto avaliam-se sinais indicativos de ação depressora no Sistema Nervoso Central (SNC), entre eles a ataxia.

Na avaliação histopatológica de um animal que morreu após 48 horas com tratamento de dose com 1370mg/kg, pode-se observar que o fígado apresentava múltiplas vacuolização intracitoplasmática moderada de hepatócitos envolvendo principalmente a região periportal. Na cápsula observava-se necrose com fibrina, restos celulares associados a material

amarronzado e levemente granular, que se estendia pela superfície capsular e entre os lóbulos. Além disso havia também congestão acentuada de sinusóides (Figura 1).

Figura 1 - Fígado: Observa-se hepatócitos com pequenos vacúolos intracitoplasmáticos com presença de necrose com fibrina, restos celulares associados ao material amarronzado e levemente granular na superfície capsular.



Nos animais mortos antes de 24 horas de observação não se observou vacuolização tão intensa. Nos rins, observou-se após 48 horas atrofia dos glomérulos renais, sendo que nos animais mortos antes de 24 horas essa atrofia foi mais discreta, indicando que o efeito tóxico é agravado com o passar do tempo.

Nos animais tratados com doses de 1027,5mg/kg, apresentam cápsula hepática sem anormalidades, parênquima hepático dividido em lobos com pouco tecido conjuntivo interlobular, alteração do núcleo dos hepatócitos (núcleos pequenos, citoplasma reduzido) e em consequência dilatação dos sinusóides hepáticos. Não há ocorrência de infiltrado linfocitário. As células de Kupffer estão normalmente organizados na parede dos sinusóides hepáticos, aparentemente aumentado em número. Nos rins não foram observadas alterações dignas de nota.

Os demais grupos tratados e controle não foram identificadas alterações estando os órgãos com estrutura histológica conservada.

O estudo da segurança de exposição, subclínica e em dose única, ao extrato da planta estudada é reforçada pelo valor da dose máxima não letal (DMNL) indicado neste estudo em 685 mg/kg de peso vivo. Essa referência tem sido mais utilizada que a DL50 para a avaliação da relação risco/benefício de um composto, pelo fato de se valer da ocorrência de animais sobreviventes (LARINI, 1997; MARIZ et al., 2006).

Não foram encontradas na literatura de referência informações relacionadas a estudos de toxicidade pré-clínica desta planta, utilizando a via intraperitoneal, sendo esse um dado novo que poderá disponibilizar informações para pesquisas futuras.

Os resultados deste estudo sugerem que o extrato alcoólico da raiz *Krameria tomentosa* apresentou toxicidade aguda em camundongos inoculados pela via intraperitoneal, contudo indicamos a continuidade dos estudos mediante a avaliação da toxicidade crônica do produto.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE nº90/2004. Normas para estudos toxicológicos de produtos fitoterápicos. *Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil*. Brasília, 2004.

BRITO, A. S. *Manual de ensaios toxicológicos in vivo*. Campinas, 1994. 122 p.

CARLINI, E. A. Screening farmacológico de plantas brasileiras. *Ver. Bras. Biol.*, Rio de Janeiro, v. 32, n.2, p. 265-274, 1972.

CUNHA, L. C.; AZEREDO, F. S.; MENDONÇA, A. C. V.; VIEIRA, M. S.; PUCCI, L. L.; VALADARES, M. C.; FREITAS, H. O. G.; SENA, A. A. S. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. *Rev. Bras. Farmacog.*, v. 19, n. 2, p. 403-411, 2009.

HEUVEL, M. J.; FIELDER, C. R. J.; KOUNDAKJIAN, G. J. The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical DL50 test. *Chem. Toxic.*, v. 28, n. 7, p. 469, 1990.

KRYCHAK-FURTADO, S. Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do paraná: testes *in vitro* e *in vivo*. Tese do Programa de Pós-Gradua o em Agronomia, Universidade Federal do Paraná, 2006. 147f.

LARINI, L. *Avalia o Toxicológica*. 3ed. São Paulo: Manole. p. 43-58, 1997.

LIMA, J. L. S.; FURTADO, D. A.; PEREIRA, J. P. G.; BARACUHY, J. G. V.; XAVIER, H. S. *Plantas medicinais de uso comum no nordeste do Brasil*. Campina Grande, 2006. 81p.

MADEIRO, S. A. L.; LUCENA, H. F. S.; SIQUEIRA, C. D.; DUARTE, M.C.; BRAZ-FILHO, R.; BARBOSA FILHO, J.; SILVA. M.S.; TAVARES. J.F. New Neolignans from *Krameria tomentosa* A. St.-Hill. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 23, n. 11, p. 2021-2026, 2012.

MARIZ. S. R.; CERQUEIRA, G. S. ARAUJO, W. C. DUARTE, J. C. MELO, A. F. M.; SANTOS, H. B.; OLIVEIRA, K.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A. Estudo toxicológico agudo do extrato etanólico de partes aéreas de *Jatropha gossypifolia* L. em ratos. *Rev. Bras. Farmacog.* v. 16, n. 3, p. 372-378, 2006.

MELO, J. G.; MARTINS, J. D. G. R.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). *Acta Bot Bras*, v. 21, p. 27-36, 2007.

OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Rev. Bras. Plant.Med.*, v. 12 n. 3, p. 282-301, 2010.

SILVA, S. A. S.; CASTRO, J. C. M.; SILVA, T. G.; CUNHA, E. V. L.; BARBOSA, J. M. F.; SILVA, M. S. Kramentosan, a new trinorlignan from the roots of *Krameria tomentosa*. *Natural Product Letters*, v. 15, n. 5, p. 323-329, 2001.

SIMPSON, B. B. Krameriaceae. Flora neotropical Monograph. New York. *New York Botanical Garden*, v. 49, p. 2-88, 1989.

SIMPSON, B. *Krameriaceae* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. *Jardim Botânico do Rio de Janeiro*. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB8094> . Acessado em: 07 de ago. 2013.

TUROLLA, M. S. R; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Rev Bras Cien Farm*, v. 42, p. 189-306, 2006.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S.M.K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Farmacogn*, v. 15, p. 361-372, 2005.

WHO (World health organization), 2002. *Traditional medicine strategy 2002-2005*. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf.. Acessado em: 05 de mai. 2011.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a CAPES, pelo apoio financeiro, durante o experimento.