



**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

***Cereus jamacaru* DC: EFEITO TOXICOLÓGICO SOBRE O  
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DE *Rattus norvegicus***

**Júlio Brando Messias**

**Recife – PE**  
**Fevereiro de 2010**

**Júlio Brando Messias**

***Cereus jamacaru* DC: EFEITO TOXICOLÓGICO SOBRE O  
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DE *Rattus norvegicus***

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor.**

**Orientação: Profa. Dra. Ivone Antônia de Souza**

**Co-orientação: Profa. Martha de Oliveira Guerra**

**Recife – PE**

**2010**

## Folha de Aprovação

***Dedico essa Tese a todos que acreditam em seus sonhos....***

## AGRADECIMENTOS

*À Deus, pelo dom da vida.*

*A minha esposa e amiga, Inalda Oliveira, pela convivência, e por participar em cada passo importante da minha vida.*

*As Professoras Ivone Antônia de Souza e Martha de Oliveira Guerra, pela paciência, pelos ensinamentos, e principalmente por acreditarem na conclusão deste trabalho.*

*Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Farmacêuticas, com atenção especial aos Professores Dr. Almir Wanderley, Dra. Elba Lúcia, Dra. Jane Sheyla Higino, Dra. Eulália Ximenes que me motivaram com suas aulas, e fizeram a minha passagem pelo Departamento de Farmácia um dos momentos mais felizes da minha vida profissional. Agradeço a acolhida, os ensinamentos, o profissionalismo e a amizade.*

*A minha grande amiga, e quase irmã Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo pelo auxílio em todas as etapas desse trabalho.*

*A Profa. Falba Bernadete Ramos dos Anjos, pela amizade, e pelo auxílio em etapas desse trabalho.*

*Aos colegas de curso principalmente a Isla Bastos pela sua inestimável colaboração, para a execução desse trabalho.*

*Aos meus familiares, principalmente a minha mãe Cleonice, por acreditar em mim.*

*Aos Professores e colegas do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade de Pernambuco – ICB/UPE, principalmente a Profa. Maria da Conceição Andrade, pelo auxílio na execução das etapas iniciais desse trabalho, e o Prof. Gilberto Dias Alves, pelo auxílio na estatística desse trabalho.*

*A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a conclusão desse trabalho...*

**Muito obrigado!**

*O destino a criou por desejo,  
Para viver, com o sonho nordestino.  
E na vida seca do sertanejo,  
Nascer como flor entre os espinhos...*

*Talvez um Cristo em forma de flor,  
Colorindo a vida, na fornalha do sertão...  
No solo rachado, desabrocha a dor,  
Com a cor rubra da paixão...*

*Até se tornar fruto,  
Num gesto impoluto,  
Trazendo a vida e a semente,*

*Que cairá pela terra seca e ardente,  
Germinando pelo suor do amor,  
Até se transformar novamente em flor...*

***A flor do Mandacaru (Rainha dos Sertões)***

***Marcos Ramos***

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	x
LISTA DE FÓRMULAS QUÍMICAS.....	xiii
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	6
<b>Artigo 1.</b> Aspectos etnobotânicos de <i>Cereus jamacaru</i> De Candolle (Mandacaru).....	7
<b>Artigo 2.</b> Aspectos etnofarmacológicos de <i>Cereus jamacaru</i> DC (Mandacaru): propriedades químicas e farmacológicas.....	26
<b>Artigo 3.</b> Toxicidade de diferentes doses do extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC em ratas prenhas tratadas no primeiro terço da gestação.....	47
<b>Artigo 4.</b> Efeito do extrato de <i>Cereus jamacaru</i> DC através do teste de micronúcleos em medula óssea de ratas gestantes no primeiro terço da gestação.....	62
<b>Artigo 5.</b> Parâmetros hematológicos de <i>Rattus norvegicus</i> no primeiro terço da gestação submetidos ao tratamento com ciclofosfamida e extrato de <i>Cereus</i> <i>jamacaru</i> DC.....	83

<b>Artigo 6.</b> Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratas no segundo terço da gestação submetidas à ação do extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC.....	96
<b>Artigo 7.</b> Toxicidade de diferentes doses de extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC em ratas gestantes no período da organogênese.....	112
<b>CONCLUSÕES</b> .....	128
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	129
<b>ANEXO 1</b> .....	136
<b>ANEXO 2</b> .....	141
<b>ANEXO 3</b> .....	144
<b>ANEXO 4</b> .....	147
<b>ANEXO 5</b> .....	152
<b>ANEXO 6</b> .....	158

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 (artigo 1). Importância medicinal de <i>Cereus jamacaru</i> DC para alguns moradores locais dos municípios de Queimadas, Santa Luz, São Domingos e Canudos, do semi-árido baiano (Adaptado, Andrade et al., 2006).....	16
Figura 1 (artigo 2). Estrutura química dos ácidos graxos presente em <i>Cereus jamacaru</i> DC.....	31
Figura 2 (artigo 2). Biossíntese da Tirosina em vegetais (Higuchi, 1997).....	32
Figura 3 (artigo 2). Biossíntese de alcalóides derivados da Tirosina. Adaptado de Wheaton & Stewart (1969); Mann (1987); Davet (2005).....	33

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 (artigo 1). Importância medicinal de <i>Cereus jamacaru</i> DC em diferentes fontes pesquisadas.....	15
Tabela 1 (artigo 2). Indicação terapêutica, forma de utilização e parte utilizada de <i>Cereus jamacaru</i> DC em diferentes fontes pesquisadas.....	36
Tabela 2 (artigo 2). Princípios ativos presentes em diversas cactáceas relatados na literatura especializada.....	38
Tabela 1 (artigo 3). Ganho de peso das ratas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	53
Tabela 2 (artigo 3). Peso dos órgãos (g) das fêmeas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	54
Tabela 3 (artigo 3). Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	55
Tabela 4 (artigo 3). Parâmetros maternos/fetais das fêmeas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	56
Tabela 1 (artigo 4). Frequência de eritrócito normocromático (ENCs), de micronúcleos (MNs), relação ENCs e eritrócitos policromáticos (EPCs) da medula de ratos nos grupos tratados com ciclofosfamida (50 mg/kg), soro fisiológico, extrato bruto metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC (500 mg/kg) e de extrato metanólico de	

<i>Cereus jamacaru</i> (500 mg/kg) associação a ciclofosfamida (50 mg/kg) em relação ao total de EPCs observados por grupo.....	70
Tabela 2 (artigo 4). Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com ciclofosfamida (50 mg/kg), <i>Cereus jamacaru</i> DC (500 mg/kg) e <i>Cereus jamacaru</i> DC (500 mg/kg) associado a Ciclofosfamida (50 mg/kg), administrada no 6º dia de gestação em comparação ao grupo controle.....	71
Tabela 3 (artigo 4). Taxas embrionárias de ratas tratadas com Ciclofosfamida (50mg/kg), <i>Cereus jamacaru</i> DC 500mg/kg) e <i>Cereus jamacaru</i> DC (500mg/kg) associado a Ciclofosfamida (50mg/kg), administrado no 6º dia de gestação em comparação ao grupo controle.....	72
Tabela 4 (artigo 4). Massa relativa dos órgãos (g) das ratas tratadas com Ciclofosfamida (50 mg/kg), <i>Cereus jamacaru</i> DC (500 mg/kg), <i>Cereus jamacaru</i> DC (500 mg/Kg) associado a Ciclofosfamida (50 mg/kg) administrado no 6º dia de gestação em relação ao grupo controle (soro fisiológico).....	73
Tabela 1 (artigo 5). Efeito da Ciclofosfamida (50mg/kg) e do extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC (500mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros hematológicos em ratas Wistar adultas no primeiro terço da gestação.....	89
Tabela 1 (artigo 6). Efeito do extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC (100, 250 e 500 mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros bioquímicos em ratas Wistar adultas, tratadas no terço médio da gestação.....	103
Tabela 2 (artigo 6). Efeito do extrato metanólico de <i>Cereus jamacaru</i> DC (100, 250 e 500 mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros hematológicos em ratas Wistar adultas, tratadas no terço médio da gestação.....	104
Tabela 1 (artigo 7). Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle .....	119

Tabela 2 (artigo 7). Massa relativa dos órgãos (g) das ratas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	120
Tabela 3 (artigo 7). Parâmetros fetais das ratas tratadas com extrato bruto de <i>Cereus jamacaru</i> DC administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle.....	121

## LISTA DE FÓRMULAS QUÍMICAS

Ácido Linoléico	( $C_{18}H_{32}O_2$ ) .....	31
Ácido Palmítico	( $C_{16}H_{32}O$ ) .....	31
Ácido Oléico	( $C_{18}H_{34}O_2$ ) .....	31
Ácido Esteárico	( $C_{18}H_{36}O_2$ ) .....	31
Ácido Chiquímico	( $C_7H_{10}O_5$ ).....	32
Ácido Corísmico	( $C_9H_{10}O_6$ ).....	32
Ácido Prefénico	( $C_{10}H_{10}O_6$ ).....	32
Ácido Arogênico	( $C_{10}H_{12}NO_5$ ).....	32
Fenilalanina	( $C_9H_{11}NO_2$ ).....	32
Hordenina	( $C_{10}H_{15}NO$ ).....	33
Tiramina	( $C_8H_{11}NO$ ) .....	33
N-metiltiramina	( $C_9H_{13}NO$ ).....	33
Tirosina	( $C_9H_{11}NO_3$ ) .....	33
Dopamina	( $C_8H_{11}NO_2$ ).....	33
Mescalina	( $C_{11}H_{17}NO_3$ ).....	33

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AL	Alagoas
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BA	Bahia
C	Carbono
C.	<i>Cereus</i>
CE	Ceará
CEEA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
DC.	De Candolle
E.B.M.	Extrato Bruto Metanólico
e.p.m	Erro padrão da média
ENC	Eritrócito normocromático
EPC	Eritrócito policromático
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
<i>et al.</i>	E colaboradores
H	Hidrogênio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Kg	Quilograma
kDa	Quilo-Dalton
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAO	Mono-amino oxidase
Medline	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
Mg	Miligrama

MN	Micronúcleos
MMA	Ministério do Meio Ambiente
NH <sub>3</sub>	Amônia
N.C.L.	Número de Corpo lúteo
N.E.I.	Número de Embriões Implantados
N.R.	Número de Reabsorção
N.S.I.	Número de Sítios de Implantação
O	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pubmed	Publicações médicas
PB	Paraíba
PE	Pernambuco
PI	Piauí
R.E.	Resolução
R.B.	Reabsorção
S	Enxofre
Scielo	Scientific Eletronic Library Online
SE	Sergipe
T.I.E.	Taxa de Implantação Embrionária
N.R.	Número de Reabsorção
N.T.S.I.	Número total de sítios de implantação
T.P.E.	Taxa de Perda Embrionária
T.P.P.I.	Taxa de Perdas Pré-implantacional
T.V.F.	Taxa de Viabilidade Fetal
T.R.	Taxa de Reabsorção

## RESUMO

*Cereus jamacaru* DC. pertence à família Cactaceae e é amplamente utilizado pela medicina popular nordestina principalmente no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios, circulatórios e hepáticos. Este trabalho teve como objetivo realizar uma abordagem toxicológica do extrato bruto de *C. jamacaru* DC., durante o período de desenvolvimento embrionário em ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) em diferentes fases da prenhez, o qual se dividiu em três etapas. A primeira etapa constou de uma revisão bibliográfica sobre os aspectos etnobotânico e etnofarmacológico do vegetal. Na segunda etapa o estudo foi sobre potencial embriotóxico do vegetal. Foram utilizadas 20 ratas adultas prenhas (n = 05/grupo), tratadas por via oral com extrato bruto metanólico (EBM) de *C. jamacaru* DC., do 2º ao 6º dia de gestação, distribuídas em: Grupo 1 - soro fisiológico (controle) e Grupos 2, 3 e 4, tratadas com as doses de 100, 250 e 500 mg/kg de peso, respectivamente. Foram investigados: massa corporal materno, consumo de ração, número de conceptos vivos e mortos, reabsorção embrionária, sítio de implantação, número de corpo lúteo, peso do feto, tamanho do feto, peso dos órgãos maternos. A avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica de *C. jamacaru* DC. foram investigadas através do teste de micronúcleos. Utilizaram-se 24 ratas prenhas, no 6º dia da gestação, distribuídas em: Grupo 1 - soro fisiológico (controle), Grupo 2 - 50mg/kg de Ciclofosfamida, Grupo 3 - 500mg/kg de EBM de *C. jamacaru* DC. e Grupo 4 - 500mg/kg do EBM de *C. jamacaru* associado a 50mg/Kg de Ciclofosfamida. Após 24 horas, as fêmeas foram eutanasiadas, e avaliados: peso corporal materno, consumo de ração, sítio de implantação, número de corpo lúteo, peso dos órgãos maternos e parâmetros hematológicos das ratas prenhas. A medula óssea de cada fêmur foi processada, confeccionados esfregaços e coradas para a contagem de eritrócitos policromáticos e de micronúcleos. Na terceira e última etapa foi verificado os efeitos da administração oral do EBM de *C. jamacaru* DC. pesquisados no segundo terço da gestação. Foram utilizados vinte ratas (n = 05/grupo) tratadas do 8º ao 11º dia de gestação com EBM de *C. jamacaru* DC. por via oral, distribuídas em: Grupo 1 - soro fisiológico (controle) e Grupos 2, 3 e 4,

tratados com as doses de 100, 250 e 500 mg/kg de peso, respectivamente. Foram investigados: peso corporal materno, consumo de ração, número de fetos vivos e mortos, reabsorção fetal, sítio de implantação, número de corpo lúteo, peso do feto, tamanho do feto, peso dos órgãos maternos, parâmetros hematológicos e bioquímicos maternos. Os resultados demonstraram que o EBM administrado por via oral no primeiro terço da gestação não apresentou reações tóxicas em fêmeas tratadas na dose de 100 mg/kg, entretanto com as doses de 250 e 500 mg/kg houve redução de tamanho e peso dos embriões, diminuição de peso da placenta e letalidades embrionárias. Na avaliação de micronúcleos em medula óssea a dose de 500 mg/kg de EBM, não foi verificado efeitos mutagênico em ratas gestantes e quando associado à 50 mg/kg de Ciclofosfamida, apresentou reduzida ação antimutagênica. Em relação aos parâmetros hematológicos foi verificado que EBM na dose de 500 mg/kg não foi hematotóxico para as fêmeas tratadas, e quando administrado nos animais associado à Ciclofosfamida causou redução da celularidade medular sobre leucócitos e eritrócitos. No segundo terço da prenhez, foi verificado que os parâmetros hematológicos não foram modificados com administração oral do EBM, contudo houve aumento dos níveis séricos de AST (aspartato aminotransferase) e de ALT (alanina transferase) nas doses de 250 e 500 mg/kg indicativo de aumento da função hepática. O EBM quando administrado nesta fase da gestação não produziu efeito tóxico em fêmeas tratadas, contudo, conferiu reações tóxicas aos fetos com aumento da reabsorção e conseqüente diminuição da taxa de viabilidade fetal, principalmente nas doses mais elevadas. Os resultados obtidos e apresentados neste estudo sugerem que o EBM de *C. jamacaru* DC não apresentou toxicidade para as fêmeas nos diferentes tratamentos utilizados, contudo, causou nas fases estudadas, riscos embrionários, devido ao retardo de crescimento, reabsorções e mortes.

**Palavras-chave:** *Cereus jamacaru* DC, cactaceae, mandacaru, embriotoxicidade, rato.

## ABSTRACT

*Cereus jamacaru* DC. belongs to the Cactaceae family and is widely used in popular medicine mainly in the northeastern treatment of kidney disorders, digestive, respiratory, circulatory and liver. This study aimed to performed a toxicological approach of the crude extract of *C. jamacaru* DC. during the period of embryonic development in rats (*Rattus norvegicus albinus*) at different stages of pregnancy, which was divided into three stages. The first phase consisted of a literature review was conducted on the aspects of ethnobotany and ethnopharmacological plant. In the second stage were studied the embryotoxic potential of the plant. Were used 20 adult female rats pregnant (n = 05/grupo), orally treated with crude methanolic extract (CME) of *C. jamacaru* DC., 2nd to 6th day of gestation, divided into: Group 1 - saline (control) and Groups 2, 3 and 4, treatises with doses of 100, 250 and 500 mg / kg, respectively. Were investigated: maternal body weight, feed intake, number of live and dead fetuses, embryo resorption, implantation site, number of corpus luteum, weight of the fetus, fetal size, maternal weights of organ. Evaluation the mutagenic and antimutagenic activity of *C. jamacaru* DC. were investigated by *micronucleus* test. Were used 24 pregnant rats, on day 6 of pregnancy, divided into: Group 1 - saline (control), Group 2 - Cyclophosphamide 50mg/kg, Group 3 - 500mg/kg of CME *C. jamacaru* DC. and Group 4 - 500mg/kg of CME *C. jamacaru* associated 50mg/Kg of Cyclophosphamide. After 24 hours, females were euthanized, and analyzed: maternal body weight, feed intake, site of implantation, number of corpus luteum, weight of the mother's organs and hematological parameters of pregnant rats. The bone marrow of each femur was processed, stained smears were made for the counting polychromatic erythrocytes and micronucleus. In the third and final stage was observed the effects of oral administration of CME *C. jamacaru* DC. investigated in the second third of gestation. had been used, twenty rats (n = 05/grupo) treated the 8th to the 11th day of gestation with EBM *C. jamacaru* DC. orally, divided into: Group 1 - saline (control) and Groups 2, 3 and 4, treatises with doses of 100, 250 and 500 mg / kg, respectively. Were investigated: maternal body weight, feed intake, number of live and dead fetuses, fetal resorption, implantation site, number of

corpous luteum, weight of the fetus, fetal size, maternal organ weights, hematological and biochemical maternal. The results demonstrated that CME administered orally in the first third of pregnancy was not toxic to females treated with a dose of 100 mg/kg, but at doses of 250 and 500 mg / kg a reduction in the size and weight of embryos, decreased placental weight and deaths embryonic. Evaluation of micronucleus in bone marrow dose of 500 mg / kg of CME, no effect was found mutagenic action in pregnant rats and when combined with the 50 mg / kg cyclophosphamide had reduced antimutagenic action. For hematological parameters were found to EBM at a dose of 500 mg / kg was not haematotoxic for the treated group, and when administered in animals associated with cyclophosphamide caused a reduction of marrow cellularity of leukocytes and erythrocytes. In the second third of pregnancy, was observed that the hematological parameters were not altered by oral administration of CME, however there was an increase of serum AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine transferase) at doses of 250 and 500 mg / kg indicative of increased liver function. The CME when administered at this stage of gestation did not produce toxic effect for the treated group, however, conferred toxicity to fetuses with increased bone resorption and consequent decrease in the rate of fetal viability, especially in higher doses. The results obtained and presented in this study suggest that the CME of *C. jamacaru* DC was not toxic to the females in the different treatments, however, caused the studied phases, embryonic risks due to growth retardation, resorption and deaths.

**Keywords:** *Cereus jamacaru* DC., Cactaceae, mandacaru, embryotoxicity, rat.

## 1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas como medicamento, provavelmente é tão antigo quanto à própria humanidade, muitas substâncias de origem vegetal têm sido utilizadas na elaboração de medicamentos para o tratamento de diversas doenças (Graves, 1945; Shu, 1998). O conhecimento desse uso foi obtido de duas maneiras básicas: a experimentação de onde devem ter sido descobertos os alimentos, mas também por instinto, isto é, uma forma de relacionamento homem-natureza não racional, uma vez que diversos animais procuram “remédios em plantas”, como se “soubessem” racionalmente do valor terapêutico (Graves, 1945).

Estima-se que aproximadamente 25% de todos os medicamentos modernos são direta ou indiretamente derivados de plantas (Shu, 1998), e que aproximadamente 80% da população mundial utilizam principalmente plantas medicinais para fins terapêuticos, e mesmo entre os pacientes que procuram tratamento alopático é freqüente o uso de medicamentos fitoterápicos.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) devido à pobreza e dificuldade de acesso à Medicina moderna, aproximadamente 65 a 80% da população mundial proveniente de países em desenvolvimento, depende essencialmente de plantas para a assistência primária à saúde. Geralmente, as maiores indústrias farmacêuticas têm demonstrado interesse na investigação de vegetais como fonte para novas estruturas e também para o desenvolvimento de agentes fitoterápicos padronizados, com eficácia comprovada, segura e com qualidade (De Smet, 1997). Assim, a procura de substâncias de origem biológica, que constituem a fonte de novos produtos, vem sendo intensificada nas últimas décadas. Muitos desses produtos são responsáveis pela criação de medicamentos com fins terapêuticos e experimentais (Cruz, 1985; Matos, 1989).

Existe um número cada vez maior de estudos científicos que comprovam a toxicidade de plantas antes usadas sem restrições e de forma indiscriminada (Oliveira & Gonçalves, 2006). Espécies como a kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst, Piperaceae)

foram responsáveis por dezenas de casos de hepatotoxicidade na Europa (Stickel, et al., 2003; Whitton, et al., 2003; Clouatre, 2004). No Brasil, na década de 80, o confrei (*Symphytum officinale* L. Boraginaceae) foi divulgado como eficaz na cura de diversas doenças, inclusive o câncer. Estudos posteriores demonstraram o risco do uso interno deste vegetal, altamente hepatotóxico devido a alcalóides pirrolizidínicos (Brasil, 1992; Barraca, 1999; Stickel & Seitz, 2000).

A flora brasileira apresenta a maior diversidade genética vegetal do mundo contando com mais de 55.000 espécies catalogadas (Simões et al., 2001), dentre essas espécies ressaltamos a espécie *Cereus jamacaru* DC, popularmente conhecida como mandacaru, mandacaru-de-boi ou cardeiro. De acordo com Lima (1996), o infuso ou decoto é usado de forma empírica pela população como febrífugo. Seu xarope é empregado em problemas respiratórios (tosse e bronquite) e digestivos (úlceras). É utilizada na medicina popular como substância cardiotônica, antiescorbútica, cicatrizante em úlceras e tumores de origem glandular (Correa, 2000).

A toxicidade de uma substância a um organismo vivo pode ser considerada como a capacidade de causar dano grave ou morte aos organismos. Para que isso ocorra é indispensável à interação da substância com o organismo. O efeito é função da dosagem (ou concentração) do agente químico envolvido e do tempo de interação com o organismo. A exposição implica na interação do agente químico com o organismo de modo a poder exercer o seu efeito em nível tecidual e celular (Draize et al., 1944).

Nos ensaios realizados com avaliação da toxicidade aguda foi demonstrado que o extrato bruto de *C. jamacaru* não apresentou ação cumulativa. Foi verificado em outros ensaios que o vegetal administrado em doses menores produziu ação estimulante ao nível do sistema nervoso central, enquanto em concentrações maiores produziu efeitos depressores (Souza et al., 2000). O extrato hidroetanólico de *C. jamacaru* apresentou inibição tumoral evidente sobre tumores induzidos em camundongos (Sarcoma 180), contudo, se faz necessários estudos farmacológicos mais aprofundados para avaliar a potencialidade desse vegetal (Souza et al., 2001).

## **1.1 TOXICIDADE DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO**

A embriotoxicidade engloba a toxicologia da reprodução e a teratologia. Sendo à área do conhecimento que lida, entre outros objetivos, com a avaliação do risco da

exposição do embrião e do feto à agentes agressivos presentes no meio ambiente. Corresponde ao estudo dos efeitos adversos no organismo em desenvolvimento ocorrendo a qualquer hora durante a vida do organismo que se submete a exposição a agentes químicos ou físicos antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal até a puberdade (Barros e Solange, 1996).

De acordo com Webster e Freeman (2001), os maiores e mais sérios riscos associados com a exposição a drogas durante a gestação são a possibilidade de malformações congênitas, atraso no desenvolvimento e embriofetotalidade. Os agentes capazes de produzir retardo no desenvolvimento, variações na ossificação ou morte do concepto, mas não de promover anormalidades são denominados de embriofetotóxicos, enquanto aqueles capazes de promover malformações congênitas são conhecidos como teratogênicos.

A partir da 2ª metade do século XX se instalou uma preocupação crescente quanto ao possível efeito sobre o embrião ou feto em desenvolvimento de substâncias ou organismos que uma mulher grávida pudesse estar exposta. A princípio, a identificação da síndrome da rubéola congênita em 1941 derrubou a idéia de que placenta era uma barreira eficaz de proteção contra organismos exógenos (Webster, 1988).

Até 1962, antes da tragédia da talidomida, não havia por partes dos farmacologistas preocupação com possíveis efeitos teratogênicos, carcinogênicos ou mutagênicos. Atualmente, porém essas pesquisas se tornaram essenciais e de rotina no estudo da segurança dos produtos químicos, apesar de sua complexidade. A partir desse episódio surgiram em diversos países diretrizes mais rigorosas nos testes de novos fármacos antes de entrarem no mercado (Clark, 1993).

## **1.2 ESTUDO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS**

Os defeitos congênitos vêm apresentando relevância crescente como causa de sofrimento e prejuízo à saúde da população (Horovitz et al., 2005). Define-se como anomalia ou defeito congênito qualquer tipo de alteração estrutural, sendo classificadas em malformação, perturbação, deformação e displasia (Thompson et al., 1993; Moore e Persaud, 2004). Estes podem ser causados pela ação direta da droga sobre o feto, ou secundariamente, através da ação sobre o organismo materno (Menegola, et al., 1998). Além disso, as drogas também podem provocar efeitos deletérios no sistema reprodutor de

indivíduos adultos, bloqueando a gametogênese, evitando a ovulação, fertilização ou implantação do embrião (Schwetz et al., 1991; Beckman, 1997).

Os danos reprodutivos na espécie humana podem ser agrupados em classes principais: (1) morte do concepto, (2) malformações, (3) retardo de crescimento intra-uterino e (4) deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Esses danos podem tanto ter uma causa genética como ambiental e, muitas vezes uma combinação das duas (etiologia multifatorial). Estima-se que aproximadamente 15% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e que de 3 a 5% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito (Schüler-Faccini et al., 2002).

### **1.3 TOXICOLOGIA DA REPRODUÇÃO (EMBRIOTOXICIDADE) EM ROEDORES**

Após a fecundação, o desenvolvimento normal do concepto depende tanto de um ambiente intra-uterino propício quanto de uma herança genética adequada. A ingestão de certos compostos antes e durante a gestação pode quebrar essa harmonia, provocando danos ao concepto (Henry e Crowther, 2000).

A sensibilidade do organismo a agentes teratogênicos varia de acordo com a espécie, e dentro da mesma espécie, encontram-se diferenças conforme o agente teratogênico. Ainda o tipo de malformação depende da fase evolutiva do embrião e da afinidade do agente químico pelo tecido e embrionário, sendo que para cada espécie existem períodos diferentes de sensibilidade (Gaylor e Chen, 1993; Oga, 1996).

O embrião em desenvolvimento está constantemente, mudando em tamanho, número e posição das células e grau de diferenciação. Neste processo há vários momentos críticos que são de fundamental importância para desenvolvimento normal. O equilíbrio destas cascatas de eventos, que conduzem à formação de um organismo normal, pode ser perfeitamente sensível a perturbações por substâncias químicas ou agentes físicos durante o desenvolvimento. A maioria das informações disponíveis sobre a indução de malformações, retardo no crescimento, e morte, é relatada no período de organogênese (Costa-Silva, 2006).

Estima-se que um ser humano possa estar exposto a cerca de 5.000.000 de diferentes substâncias químicas, mas apenas aproximadamente 1.500 foram testadas em animais e pouco mais de 40 são comprovadamente teratogênicas no homem (Shepard,

1992). Esse pequeno número se deve principalmente às dificuldades de investigação de teratogenicidade nos humanos (Schüler-Faccini et al., 2002).

A ação de agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, destacando-se (1) estágio de desenvolvimento do conceito, (2) relação entre dose e efeito, (3) genótipo materno-fetal, e (4) mecanismos patogênicos específicos de cada agente (Schüler-Faccini et al., 2002).

#### **1.4 PERÍODO GESTACIONAL EM ROEDORES**

Para Fritz e Giese (1990), o período de gestação na rata em relação à sensibilidade a agentes teratogênicos pode ser dividido em três estágios diferentes. O primeiro estágio compreende o período que vai da fecundação até a implantação do blastocisto (Fase I: 1-6 dias); o segundo, corresponde ao período da organogênese, período mais suscetível à ação de agentes teratogênicos (Fase II: 7-14 dias); e finalmente o período fetal caracterizado por um notável crescimento ponderal do conceito (Fase III: 15-21 dias).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Realizar uma abordagem toxicológica através dos efeitos colaterais do extrato bruto metanólico de *Cereus jamacaru* DC. no desenvolvimento embrionário de ratos (*Rattus norvegicus*, Wistar).

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Pesquisar os aspectos etnobotânicos de *C. jamacaru* DC.;
- Estudar os aspectos etnofarmacológicos de *C. jamacaru* DC.;
- Investigar os efeitos de *C. jamacaru* DC. sobre a embriogênese de *norvegicus* (Wistar) no primeiro terço da gestação;
- Analisar os efeitos do extrato metanólico de *C. jamacaru* DC. através do teste de micronúcleos em medula óssea de ratas gestantes no primeiro terço da gestação;
- Verificar os parâmetros hematológicos de *Rattus norvegicus* no primeiro terço da gestação submetidos ao tratamento agudo com ciclofosfamida e extrato metanólico de *C. jamacaru* DC.;
- Avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratas no segundo terço da gestação submetidas à ação do extrato metanólico de *C. jamacaru* DC.;
- Testar a toxicidade em diferentes concentrações de extrato metanólico de *C. jamacaru* DC. em ratas gestantes no período da organogênese em ratos.

**ARTIGO 1**  
**(Submetido à Revista Brasileira de Farmacognosia /**  
**Brazilian Journal of Pharmacognosy – Anexo 1)**

## Aspectos etnobotânicos de *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru)

Júlio B. Messias<sup>1\*</sup>, Mércia C.M. Caraciolo<sup>2</sup>, Inalda M. Oliveira<sup>3</sup>,  
Martha O. Guerra<sup>4</sup>, Ivone A. Souza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, 52210-220, Recife, PE, Brasil.*

<sup>2</sup>*Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, Av. Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brasil.*

<sup>3</sup>*Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão, Universidade Federal de Pernambuco, Rua Alto do Reservatório, Bela Vista, s/n, 55608-680, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.*

<sup>4</sup>*Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, C.P. 328, 36001-970, Juiz de Fora, MG, Brasil.*

<sup>5</sup>*Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brasil.*

**RESUMO:** Estudos realizados com *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru), foram compilados de modo a registrar o conhecimento etnobotânico disponível na literatura. Realizou-se uma revisão a partir dos principais bancos de dados disponíveis na Internet, assim como em dissertações, teses em diversos programas de pós-graduação, e em livros especializados. Para a realização do artigo levou-se em consideração à importância do mandacaru no contexto da Caatinga, o registro taxonômico, as atribuições na medicina popular, na alimentação animal e humana. De acordo com material consultado, pode-se constatar a importância dessa cactácea como fonte alternativa para alimentação animal entre os produtores rurais nordestino. Em relação ao seu aproveitamento na alimentação humana, percebeu-se uma carência de informações sobre o tema, assim como são escassos as referências sobre a utilização como matéria prima na construção civil ou na manufatura de artesanatos. Na medicina popular fica evidente a relevância como fonte alternativa na cura de diversas doenças como as de origem renal, cardíaca, respiratória e digestiva. Assim, este estudo etnobotânico contribuiu para alertar a comunidade científica sobre as potencialidades desse vegetal, o que permitirá embasar futuras pesquisas principalmente as que visam comprovar a sua ação terapêutica, com a segurança e a eficácia necessária à cura de doenças.

**Unitermos:** *Cereus jamacaru* DC., saber popular; cardeiro; planta medicinal; cactácea.

**ABSTRACT: “Aspects ethnobotanical of the *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru)”.**

Studies with *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) were compiled to record the level of ethnobotanical knowledge available in the literature. There was a review from the main data base available on the Internet, as well as dissertations and theses in various post-graduate programs, and specialized books. For the implementation of the article was taken into account the importance of mandacaru in the caatinga, the taxonomic record, its powers in folk medicine, animal food and human. According to material consulted, we could see the importance of cactuses as alternative feed between northeastern farmers, in relation to the use in food, we found a lack of information on the subject, and few references on the use as a raw material in construction or in the manufacture of handicrafts. Finally in relation to the use in folk medicine, it is clear its relevance as an alternative source in the cure of various diseases as renal, cardiac, respiratory and Digestive. Thus, the ethnobotanical study helped to alert the scientific community of the potential of this plant, allowing future research based mainly aimed to scientifically prove its therapeutic action, with the safety and effectiveness necessary to cure diseases.

**Keywords:** *Cereus jamacaru* DC.; popular known as; cardeiro; medicinal plant; cactuses.

## **INTRODUÇÃO**

O uso dos recursos naturais é uma prática milenar, no qual o ser humano é o principal protagonista, ultrapassando todos os obstáculos do processo evolutivo até chegar aos dias atuais. Neste processo de evolução, o homem não perdeu a sua estreita relação com os vegetais, observando os fenômenos da natureza de forma a utilizá-las para o seu próprio interesse (Di Stasi, 1996; Moreira et al., 2002). Assim, o acúmulo de conhecimentos empíricos sobre a ação dos vegetais vem sendo transmitido desde as antigas civilizações até os dias atuais. E, neste contexto, é que se encontra a etnobotânica, que estuda as relações mútuas entre plantas e culturas humanas, incluindo a sua classificação, sinonímias, uso, manejo e exploração, além de constatar a sua importância no processo evolutivo (Koch, 2000).

A etnobotânica aponta, então, como uma ciência interdisciplinar, na qual o estudo e a interpretação do conhecimento estão relacionados com o significado cultural, o manejo e uso tradicional de elementos da flora (Caballero, 1983). Além de compreender o estudo das sociedades humanas, passadas e presentes, e suas interações ecológicas, genéticas,

evolutivas e simbólicas (Fonseca-Kruel & Peixoto, 2004; Alves et al., 2007). Dessa forma o estudo torna-se básico para um trabalho multidisciplinar envolvendo a botânica, a farmacologia e a fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a medicina natural (Maciel et al., 2002).

Logo, estudos na área etnobotânica são importantes para promover a busca de conhecimentos tradicionais e solucionar problemas comunitários ou para fins conservacionistas, na perspectiva de poder subsidiar trabalhos sobre uso sustentável da biodiversidade (Beck & Ortiz, 1997; Fonseca-Kruel & Peixoto, 2004). Estes estudos são de grande relevância no Brasil, uma vez que abriga no seu território uma das floras mais ricas do globo, da qual 99,6% são quimicamente desconhecidas (Gottlieb et al., 1996).

Para Maciel et al. (2002) a etnobotânica engloba a maneira como um grupo social classifica as plantas e as utilizam em seu próprio benefício. E é neste contexto que Lopes (1999) inclui o “saber popular” em relação as suas mais diversas manifestações culturais no conhecimento de um determinado vegetal como erva medicinal, na sua utilização na construção civil, na alimentação humana e/ou animal, na manufatura de artesanatos, na produção de utensílio de trabalho entre diversas atribuições possíveis.

O presente trabalho representou um conjunto de informações (utilização na medicina popular, na alimentação animal e na humana, entre outras) de um vegetal específico *Cereus jamacaru* DC., uma Cactaceae comum e de ampla distribuição no Nordeste brasileiro, cujo habitat é a Caatinga.

## **A CAATINGA**

A vegetação da Caatinga ocupa a maior parte dos 900 mil km<sup>2</sup> do semi-árido nordestino, chegando a representar 9,92% do território nacional, uma área maior que a Espanha e Portugal juntos (IBGE, 2005; Castro et al., 2006; Queiroz, 2006). E, segundo Rodal & Sampaio (2002) abriga 29% de toda a população do Brasil e 50% da população rural brasileira.

A origem do termo caatinga, segundo Prado (2003) e Alves et al. (2007), vem do tupi-guarani [ca'a= mata; tí= branco (derivado de morotí= branco) e o sufixo ngá (de angá= perto de)], ou seja, floresta esbranquiçada, o que caracteriza a paisagem no período de estiagem quando a vegetação perde as folhas e fica com um aspecto seco e sem vida. Ela ocorre em partes dos estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e Minas Gerais. Isto é, está localizada em áreas onde os níveis de

chuva são irregularmente distribuídas (de 3 a 5 meses e variando de 500-750 mm<sup>-1</sup> por ano), e com temperaturas anuais média entre 23°C a 27°C (Sampaio, 1995; Machado & Lopes, 2004; Rodal & Sampaio, 2002). E, para Machado & Lopes, (2004) apesar de ter sido considerada como um dos últimos lugares selvagens da terra, a vegetação está bastante degradada, possuindo menos de 1 % de sua área protegida em reservas, e as alterações provocadas pela ação do homem chegam a 45%, o que faz com que o bioma Caatinga somente perca em devastação para os biomas Mata Atlântica e Cerrado (Castro et al., 2006; Giullietti et al., 2006).

A biota Caatinga tem sido descrita na literatura como pobre, abrigando poucas espécies endêmicas (Duque, 1980; Santana & Souto, 2006), e, portanto, de baixo valor para fins de conservação. A flora na verdade é pouco conhecida, possuindo aproximadamente 339 espécies de árvores e arbustos, sendo considerada baixa, mas que no seu conjunto é bastante variada, justificada pela grande extensão, os tipos de clima e solo, e a multiplicidade nas formas de relevo do semi-árido, que se traduz em diferentes paisagens como os vales úmidos, as chapadas sedimentares e as amplas superfícies pediplainadas (IBGE, 2005; Duque, 1980; Sampaio, 1995).

Para Sampaio (1995), as famílias Leguminosae, Euphorbiaceae e Cactaceae são as que apresentam o maior número de espécies na caatinga. E, de acordo com Giullietti et al. (2002) provavelmente é o bioma brasileiro mais desvalorizado e pouco conhecido botanicamente devido ao pensamento errôneo de que é o resultado da uma formação vegetal modificada e associada a outras plantas, sem espécies endêmicas e altamente antropizada. Estes autores, entretanto, afirmam, categoricamente, que na caatinga não há apenas uma vasta variedade de tipos de vegetais, como também há um grande número de espécies que, sem dúvida, guardam táxons raros e/ou endêmicos.

## **FAMÍLIA CACTACEAE**

As cactaceae constituem um importante elemento da paisagem da caatinga, com seus caules suculentos, áfilos e cobertos por espinhos. Foram registradas 58 espécies das quais 42 são endêmicas da caatinga, sendo alguns gêneros característicos como *Cereus* ('mandacarus'), *Pilosocereus* ('facheiros') e *Melocactus* ('cabeças-de-frade') e *Tacinga* ('palmas') (Taylor & Zappi 2002; Queiroz, 2006). São dicotiledôneas, perenes, suculentas e de diversos hábitos, podendo ser árvores, arbustos, trepadeiras, epífitas ou geófitas (Barthlott & Hunt, 1993; Bruxel & Jasper, 2005).

A família está representada por aproximadamente 125 gêneros e cerca de 1900 espécies (Areces, 2004), distribuídas quase exclusivamente nas regiões secas das Américas altamente especializadas, apresentando um alto grau de evolução paralela em morfologia vegetativa e na estrutura floral (Barthlott & Hunt, 1993). Ou seja, ocorre nas regiões tropicais e temperadas do continente americano sendo distribuída em uma ampla variedade de habitats, desde regiões áridas até florestas úmidas (Hunt & Taylor, 1990).

Nesta família, as folhas, quando presentes, estão arranjadas de forma espiralada, simples, inteiras e sem estípulas. As gemas axilares podem desenvolver uma epiderme de tricomas multicelulares (aréola) e folhas, geralmente, transformadas em espinhos (Barthlott & Hunt, 1993).

Suas flores geralmente são vistosas, isoladas ou raramente agrupadas, usualmente sésseis nas aréolas, quase sempre bissexuais, usualmente actinomorfas com receptáculo envolvendo o ovário (pericarpelo), glabro ou revestido com escamas bractiformes e aréolas; aréolas com tricomas, pêlos e/ou espinhos; tépalas usualmente numerosas, em séries graduais; estames freqüentemente numerosos em uma ou mais séries de disposição espiralada, inseridos no tubo floral, anteras biloculares, tetrasporangiadas, com deiscência longitudinal; ovário ínfero (exceto nas espécies *Pereskia*), unilocular, carpelos de 3 a 20, óvulos, estilete geralmente longo, estigma com 3 a 20 lóbulos (Barthlott & Hunt, 1993).

Seus frutos são carnosos ou secos, glabros, escamosos, tomentosos, cerdosos ou espinhosos, deiscentes ou indeiscentes. Sementes numerosas, endosperma ausente ou presente; cotilédones reduzidos ou vestigiais (Barthlott & Hunt, 1993).

## **GÊNERO E ESPÉCIE**

O Gênero *Cereus*, compreende plantas tipo árvore ou arbustos de hastes (talos) eretos. E, significa, tanto em grego quanto em latim, “tocha”, provavelmente devido ao formato de candelabro. Foi primeiramente descrito por Hermann, em 1698 e depois por Miller em 1754, e inclui 900 espécies publicadas. Em 1909, Riccobono dividiu o gênero e criou a denominação *Piptanthocereus*, hoje com 24 espécies. Estas espécies possuem flores, frutos e espinhos semelhantes, e estão presentes desde as Índias até a América do Sul (Britton & Rose, 1937).

*Cereus jamacaru* DC., pode alcançar aproximadamente 10 metros de altura, possui tronco lenhoso que chega a cerca de 60 cm de diâmetro (Braga, 1976). As hastes novas são azuladas e possuem de 4 a 6 costelas de ápices obtusos, separados por sulcos

profundos. Quando em áreas abertas podem apresentar-se e apresentam muitas hastes eretas, formando topo compacto (Britton & Rose, 1937; Davet, 2005) apenas com uma única haste. As aréolas são circulares distantes de 2 a 5 cm entre si, sendo maiores no tronco principal. Os espinhos são radiais, podem ter de 9 a 30 cm de comprimento, sendo os centrais maiores, e podem apresentar coloração amarela, avermelhada ou marrom (Britton & Rose, 1937; Scheinvar, 1985).

As flores são noturnas, laterais a subapicais, brancas, de 20 a 30 cm de comprimento. O pericarpelo é cilíndrico, de 2 cm de comprimento, 1,6 cm de diâmetro, verde claro brilhante, recoberto de escamas largas e oblongas de cor verde escura. O tubo receptacular tem 12 a 14 cm de comprimento, é estriado, verde, bordos inteiros, até 12 cm de comprimento, verde na base e marrom avermelhado na parte superior (Scheinvar, 1985).

Os frutos são elipsóides ou ovóide, de 5 a 12 cm de comprimento e de 7 a 12 cm de diâmetro, epicarpós glabros, róseos, alaranjado ou vermelho; pericarpo de aproximadamente 3 a 9 cm de espessura, polpa funicular branca, mucilaginosa, aroma suave, comestível, doce apresentando sementes da cor preta (Scheinvar, 1985; Rocha & Agra, 2002).

De acordo com Lima (1996) a palavra *Cereus* é de origem latina e significa círio, vela; uma vez que seus ramos apresentam-se irregulares e dispostos em ângulos agudos com eixo principal levemente curvado, dando a planta um aspecto de candelabro, enquanto mandacaru do tupi “iamandaka-ru” significa “feixe de espinhos ou espinheiro” (César, 1956; Scheinvar, 1985).

*Cereus jamacaru* DC., possui os seguintes sinônimos científicos (Britton & Rose, 1937): *C. glaucus* Salm-Dyck, *C. laetevirens* Salm-Dick, *C. lividus* Pfeiffer, *Cactus jamacaru* Kostelezky, *C. horribarbis* Otto in Salm-Dick, *C. cauchinii* Rebut in Schumann, *Piptanthocereus jamacaru* Riccobono, *P. jamacaru cyaneus* Riccobono e *P. jamacaru glaucus* Riccobono.

### ***Cereus jamacaru* DC. NO CONTEXTO DA CAATINGA**

A composição florística da vegetação de diversas áreas do Nordeste brasileiro mostra que *C. jamacaru* é uma árvore de ampla distribuição geográfica e de grande importância em diversos levantamentos já realizados na Caatinga (Rodal, 1992; Araújo & Silva, 1995; Pereira, 2000). De acordo com Zappi & Aona (2007), localiza-se mais

precisamente na América do Sul, Brasil, sendo comum, segundo Lima (1996), nos estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e norte de Minas Gerais.

Para Rizzini (1987), as espécies de Cactaceae que ocorrem no Brasil podem ser classificadas em cinco grupos, de acordo com o hábitat: 1) silvícolas - que habitam florestas pluviais: amazônica e atlântica, com predominância de espécies epífitas; 2) savanícolas – no cerrado; 3) campestres - em campos rupestres de Minas Gerais; 4) litorâneas - no litoral brasileiro; 5) xerófilas – no bioma Caatinga, abrangendo o maior número de espécies.

É uma cactaceae xerófila, que possui mecanismos de sobrevivência especial, que resistem à seca, através de um sistema elaborado de armazenamento de reservas hídricas para as épocas de escassez (Germano et al., 1991). Isto é, podem sobreviver em diversos meios, inclusive adversos, através de algumas adaptações metabólicas e estruturais necessárias, como os sistemas radiculares superficiais e extensos, alta relação volume/superfície e células parenquimáticas especializadas em armazenar água (Costa, 1997).

Em seus estudos sobre cactaceae, Lima (2007) verificou que *C. jamacaru*, entre outras variedades de cactos caracteriza-se por florescer logo com as primeiras chuvas no final da estação seca e frutifica logo em seguida, diferente ao observado com outros como a *Opuntia palmadora* que sempre floresce e frutifica no meio da estação seca. O crescimento é proporcional às condições ecológicas em que se encontra, sob pluviosidade menos escassa, seu crescimento se faz de maneira mais rápida (Lima, 1996).

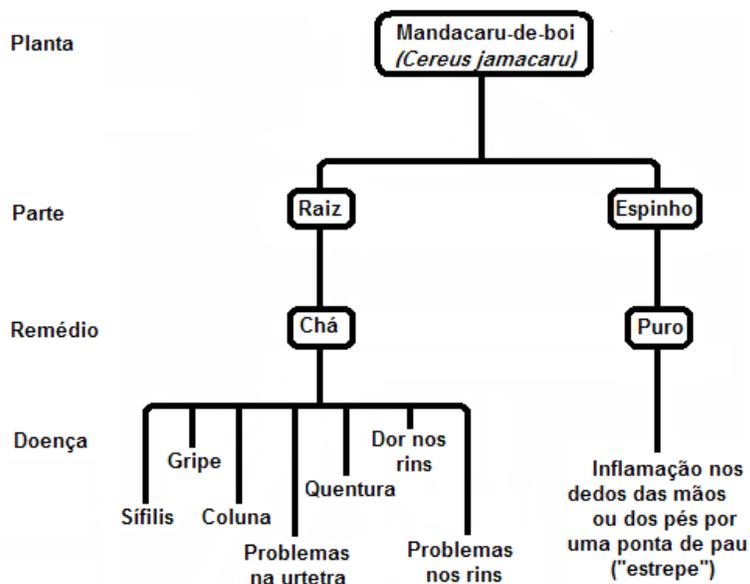
### *Cereus jamacaru* DC. NA MEDICINA POPULAR

Segundo Maciel et al., (2002), o conhecimento sobre plantas medicinais simboliza muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. O Quadro 1 sintetiza a importância etnobotânica de *C. jamacaru* nas diferentes fontes pesquisadas, enquanto a Figura 1 retrata a importância medicinal do vegetal para uma comunidade do interior da Bahia.

**QUADRO 1. IMPORTÂNCIA MEDICINAL DE *Cereus jamacaru* DC. EM DIFERENTES FONTES PESQUISADAS**

<b>Autor(es)</b>	<b>Estado</b>	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Parte utilizada</b>	<b>Forma de utilização</b>
ALBUQUERQUE & ANDRADE (2002)	PE	Doenças renais	Casca	Raspas em molho em água
AGRA (1996)	PB	Doenças respiratórias, doenças renais (diurético) Úlceras estomacais.	Raiz Caule	Infuso ou decocto, Polpa misturada com açúcar
TEIXEIRA & MELO (2006)	PE	Distúrbios digestivos	Caule	Chá
ANDRADE <i>et al.</i> (2006)	BA	Gripe, problemas nos rins, sífilis, problemas de coluna, problema na uretra, inflamação genital e útero, hemorróidas	Raiz	Chá, banho de assento
MAGALHÃES (2006)	CE e PI	Colesterol alto	Caule	Molho em água
AGRA <i>et al.</i> (2007)	PB	Distúrbios respiratórios, doenças renais (diurético), úlceras de estômago	Raiz, haste (caule)	Chá, macerado com açúcar
ALVES <i>et al.</i> (2007)	PB	Infecção urinária, inflamação da próstata	Raiz	Chá

PE – Pernambuco; PB – Paraíba; SE – Sergipe, AL – Alagoas; BA – Bahia, CE – Ceará; PI – Piauí.



**FIGURA 1.** Importância medicinal de *Cereus jamacaru* DC. para alguns moradores locais dos municípios de Queimadas, Santa Luz, São Domingos e Canudos, do semi-árido baiano (Adaptado, ANDRADE *et al.*, 2006).

### ***Cereus jamacaru* DC. NA ALIMENTAÇÃO ANIMAL**

Em determinadas regiões semiáridas do Nordeste brasileiro, os cactos nativos, ao lado das poucas alternativas alimentares, têm sido utilizadas nos períodos de secas prolongadas, como um dos principais suportes forrageiros para os ruminantes (Silva *et al.*, 2005), e apesar do número de espécies de Cactaceae na região não ser grande, algumas espécies são numerosas, chegando a ser dominantes na paisagem seca, que caracteriza a maior parte da área total da região (Andrade-Lima, 1965).

Para Silva *et al.* (2004) os fatores edafoclimáticos como as secas, que ocorrem freqüentemente no semi-árido nordestino são inevitáveis. Contudo, segundo estes autores, a preocupação no armazenamento do excedente de forragens produzidas durante o período chuvoso, nas formas de feno ou silagem, é uma preocupação de poucos pecuaristas mais esclarecidos. Ainda, os autores afirmam que na região do semi-árido esta prática é pouco difundida, e alertam da viabilidade da utilização de espécies forrageiras nativas, as quais apresentam boa palatabilidade, digestibilidade e considerável valor nutricional, mantendo suas qualidades quando conservadas adequadamente. Dentre as espécies citadas, duas são de cactáceas, o mandacaru (*C. jamacaru* DC) e o xique-xique (*Pilosocereus gounellei* A. Weber).

As cactáceas nativas do Nordeste, particularmente o mandacaru (*C. jamacaru*) e o xiquexique (*P. gounellei*) se destacam pela sua ampla utilização em períodos de secas prolongadas (Silva et al., 2006). Ao avaliar a utilização das plantas nativas da caatinga pelos pequenos agropecuaristas na alimentação dos animais no período de seca, em cinco comunidades da Bahia e de Pernambuco, Cavalcanti & Resende (2004) constataram que o mandacaru é utilizado por 46,52 % dos agropecuaristas, enquanto, o facheiro, o xiquexique, a coroa-de-frade, representam 12,28 %, 10,51 % e 6,96 %, respectivamente. Assim, as cactáceas apresentam-se como uma opção alimentar estratégica nas dietas dos rebanhos da região (Leal et al., 2003; Silva et al., 2006). E, graças às suas características fisiológicas de economia no uso da água, representam uma fonte de suprimento de água e uma alternativa para a alimentação dos rebanhos do semiárido (Oliveira, 1996),

### *Cereus jamacaru* DC. NA ALIMENTAÇÃO HUMANA

Apesar das cactáceas serem amplamente cultivadas para o consumo animal, não existe relatos sobre o aproveitamento do fruto do mandacaru pela população, ocorrendo na verdade um grande desperdício em sua safra (Barbosa, 1998; Almeida et al., 2005). Araújo & Silva (1995) afirmam que 50 % das frutas tropicais não são aproveitados, e que os índices de perdas pós-colheita são preocupantes, refletindo negativamente na economia de algumas regiões do Brasil.

Almeida et al. (2005) citam que a fruto de *C. jamacaru* apresenta grande potencial de aproveitamento industrial, devido aos teores relativamente elevados de sólidos solúveis totais e açúcares redutores, constituintes importantes em processos biotecnológicos. Avaliando a cinética da produção do fermentado deste fruto, Almeida et al. (2006) constataram que a produção de vinho a partir do fruto seria uma forma de minimizar as perdas pós-colheita desses frutos, uma vez que apresentam características químicas adequadas para a sua produção.

O consumo do caule de cactácea está pouco difundido, limitado basicamente aos apreciadores da culinária exótica ou pela população de baixa renda (Sant'Ana Silva et al., 2005). No entanto, o seu aproveitamento na gastronomia nordestina tem relato antigo, como descrito em um artigo do Jornal do Commercio de 28 de agosto de 1966, o qual faz referência a uma receita de hastes de mandacaru em calda, no artigo intitulado "Doces em caldas, velha tradição brasileira":

## *Cereus jamacaru*, **OUTRAS UTILIDADES**

Este vegetal é utilizado na ornamentação de avenidas, ruas, parques e jardins e ainda servem para compor cercas vivas e vasos. Uma das primeiras experiências na utilização de cactáceas na composição de jardins públicos deve-se ao paisagista Burle Marx, que em 1935, concebeu o cactáreo da Madalena, hoje Praça Euclides da Cunha em Recife-PE (Brasil), completamente restaurado, cujo cenário inovador, valoriza as raízes nordestina (Ribeiro et al., 2007).

Os relatos do aproveitamento da madeira do mandacaru no interior nordestino são escassos, justificado pela existência de outros vegetais com rendimento melhor na região, como a jurema preta (*Mimosa tenuiflora*) e o angico monjolo (*Piptadenia zehntneri*), citados por Albuquerque & Andrade (2002). Assim, devido ao fato de *C. jamacaru* ser lenhoso e alcançar dimensões que chegam a 60 cm de diâmetro, a sua utilização é referida por nordestinos na fabricação de caixas, porta-retratos, portas e janelas (Britton & Rose, 1937; Braga, 1976).

## **CONCLUSÕES**

*Cereus jamacaru* DC., representa uma das cactaceas de grande importância no cenário da Caatinga, constituindo em um vegetal de utilidade inquestionável para a alimentação animal, diferente do que se relata para a alimentação humana, o qual se percebe a falta de interesse e/ou desconhecimento pela população sobre seu aproveitamento. O aspecto imponente do vegetal lembrando um grande candelábrio, tornando-o capaz de valorizar qualquer paisagem, sendo uma opção florística para decoração de parques e jardins, enquanto na medicina popular é evidente a sua relevância como fonte alternativa na cura de diversas doenças principalmente as de origem renal, respiratória e digestória.

## **REFERÊNCIAS**

Agra MF 1996. *Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos, Paraíba, Brasil: espécies mais comuns*. João Pessoa: Editora União.

- Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 17(1): 114-140.
- Albuquerque UP, Andrade LHC 2002. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil). *INCI* 27(7): 336 – 346.
- Almeida MM, Oliveira AS, Amorim BC, Freire RMM, Oliveira LSC, Silva FLH 2005. Características físicas e físico-químicas do fruto do mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.). *Simpósio brasileiro de pós-colheita de frutos tropicais*, João Pessoa, Brasil.
- Almeida MM, Tavares DPSA, Rocha AS, Oliveira LSC, Silva FLH, Mota JC 2006. Cinética da produção do fermentado do fruto do mandacaru. *Rev. Bras. Prod. Agroind.* 8(1): 35-42.
- Alves RRN, Silva AAG, Souto, WMS, Barboza RRD 2007. Utilização e comércio de plantas medicinais em Campina Grande, PB, Brasil. *REF* 4(2): 175-98.
- Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. 2006. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Rev.Bras. Pl. Med.* 8(3): 36-42.
- Araújo JPP, Silva VV (orgs.) 1995. *Cajucultura: modernas técnicas de produção*. Fortaleza: EMBRAPA-CNPAT.
- Andrade-Lima D 1965. Cactaceae de Pernambuco. *Congresso internacional de pastagens*. São Paulo, Brasil.
- Areces A 2004. Cactaceae. In: Smith, San. et al. (orgs.) *Flowering plants of the Neotropics*. New Jersey: Princeton and Oxford University Press, p.73-76.
- Barbosa HP 1998. *Tabela da composição de alimentos do estado da Paraíba - Setor Agropecuário*. 2 ed. João de Pessoa: UFPB/FAPEP.

- Barbosa AS, Araújo AP, Canuto TM, França VC 2006. Avaliação preliminar da composição físico-químico dos frutos do mandacaru (*Cereus jamacaru*) e xique-xique (*Cereus Gounellei*). In: XLVI Congresso Brasileiro de Química – CBQ, Salvador.
- Barthlott W; Hunt DR 1993. Cactaceae. In: Kubiztki K, Rohwer JG, Bittrich V. (Orgs.) *The families and genera of vascular plants. Flowering plants – Dicotyledons*. Germany, Berlin: Springer-Verlag, p.161-197
- Beck HT, Ortiz A 1997. Proyecto etnobotânico de la comunidad Awá em el Ecuador. In: Rios M, Pedersen HB (Orgs.). *Uso y manejo de recursos vegetales. Memórias del II simpósio ecuatoriano de etnobotânica y botânica econômica*. Ecuador, Quito.p.159-176.
- Braga R 1976. *Plantas do Nordeste: especialmente do Ceará*. (Coleção Mossoroense, 42). 3ed. Mossoró: ESAM.
- Britton NL, Rose JL 1937. The Cactaceae: descriptions and illustrations of plants of the cactus family.
- Bruxel J, Jasper A 2005. A família Cactaceae na Bacia Hidrográfica do Rio Taquari, RS, Brasil. *Acta bot bras* 19(1): 71-79.
- Caballero J 1983. Perspectiva para o el quehacer etnobotânico em México. In: Barrera A. (Org.). *La etnobotânica: três pontos de vista e una perspectiva*. Xalapa: Inst. Nac. de Investigaciones sobre recursos bióticos, p.25-28.
- Castro R, Reed P, Saldanha M, Prado F, Ferreira MV, Oliveira M 2006. Reserva Natural Serra das Almas: Construindo um modelo para a conservação da Caatinga. In: Bensusan N, Barros AC, Bulhões B, Arantes A. *Biodiversidade: para comer, vestir ou passar no cabelo?* São Paulo: Peirópolis, 77p.
- Cavalcanti NB, Resende GM 2004. Plantas nativas da caatinga utilizadas pelos pequenos agricultores para alimentação dos animais na seca. In.: CONGRESSO NORDESTINO

DE PRODUÇÃO ANIMAL, 3. Campina Grande. **Anais...** Campina Grande, PE: Sociedade Nordestina de Produção Animal. CD-ROM.

Costa SC 1997. *Cacto Cereus peruvianus: características estruturais, reológicas e aplicações dos polissacarídeos*. Curitiba, 202p. Tese de Doutorado - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Davet A 2005. *Estudo fitoquímico e biológico do cacto – Cereus jamacaru De Candolle, Cactaceae*, Curitiba, 100p. Dissertação de (Mestrado, Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/handle/1884/1921>>. Acessado em: 12 jun. 2007.

Di Stasi LC 1996. Arte, Ciência e Magia. In: *Plantas Medicinais: Arte e Ciência. Um guia de estudo interdisciplinar*. (Org.), Di Stasi LC. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista, p.15-21.

Duque JG 1980. *O Nordeste e as lavouras xerófilas*. (Coleção Mossoroense, 143). 3.ed. Mossoró: Fundação Guimarães Duque.

Fonseca-Kruel VS, Peixoto AL 2004. Etnobotânica na reserva extrativista Marin Arraial do Cabo, RJ, Brasil. *Acta Botânica Brasílica* 18(1): p. 177-190.

Germano RH, Barbosa HP, Costa RG, Medeiros NA 1991. Avaliação de composição química e mineral de seis cactáceas do semi-árido paraibano. In: *Reunião anual da sociedade brasileira de zootecnia*. João Pessoa, Brasil.

Giulietti AM, Harley RM, Queiroz LP, Rapini A 2006. Preparando o Cenário. In: Queiroz LP, Rapini A, Giulietti AM. (orgs.). *Rumo ao Amplo Conhecimento da Biodiversidade do Semi-árido Brasileiro*. Brasília: Ministério da Ciência e Tecnologia - MCT, Secretaria de Política e Programas de Pesquisa e Desenvolvimento. Disponível em: <<http://.uefs.br/ppbio/cd/portugues/introducao.htm>>. Acessado em 22 abr. 2008.

Gottlieb OR, Kaplan MAC, Borin MRMB 1996. *Biodiversidade, um enfoque químico-biológico*. Rio de Janeiro: Editora UFRJ.

IBGE 2005. *Mapa de Biomas e de Vegetação*. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro Disponível em: <<http://.ibge.gov.br>>. Acessado em: 29 ago. 2005.

Hunt D, Taylor N 1990. The genera of Cactaceae. *Progress Toward Consensus* 8: 85-107.

Koch V 2000. Estudo etnobotânico das plantas medicinais na cultura ítalo-brasileira no Rio Grande do Sul: um modelo para o cultivo comercial na agricultura familiar. Porto Alegre, 138p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Fitotecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Leal IR, Vicente A, Tabarelli M 2003. Herbivoria por caprinos na Caatinga da região de Xingó: uma análise preliminar. In: Leal IR, Tabarelli M, Silva JMC (orgs.). *Ecologia e conservação da caatinga*. Recife: Editora Universitária UFPE, p.695-715.

Lima ALA 2007. *Padrões fenológicos de espécies lenhosas e cactáceas em uma área do semi-árido do nordeste do Brasil*. Recife, 71p. Dissertação Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Botânica, Universidade Federal Rural de Pernambuco. Disponível em: <<http://.pgb.ufrpe.br/doctos/Dissertacao Andre luiz alves de lima.pdf>>. Acessado em: 02 de maio 2008.

Lima JLS 1996. Plantas forrageiras das caatingas - usos e potencialidades. Petrolina: EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW.

Lopes ARC 1999. Conhecimento escolar: ciência e cotidiano. Rio de Janeiro: UERJ.

Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Jr VF, Grynberg NF, Echevarria A 2002. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova* 25(3): 429-438.

Machado ICS, Lopes AV 2004. Floral traits and pollinations systems in the Caatinga, a brazilian tropical dry forest. *Annals of Botany* 97: 365-376.

Magalhães A 2006. *Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades de entorno da reserva natural Serra das Almas, Ceará – Piauí, Brasil*. Fortaleza, 68p. Dissertação de Mestrado - Programa Regional de Pós-Gaduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal do Ceará. Disponível em: <<http://prodema.ufc.br/dissertacoes/147.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2009.

Moreira RCT, Costa LCB, Costa RCS, Rocha EA 2002. Abordagem etnobotânica acerca do uso de plantas medicinais na Vila Cachoeira, Ilhéus, Bahia, Brasil. *Acta Farm. Bonaerense* 21(3): 205-11.

Oliveira ER 1996. Alternativas de alimentação para pecuária do semi-árido nordestino. In: Simpósio nordestino de alimentação de ruminantes. Natal, Brasil.

Pereira IM 2000. Levantamento florístico do estrato arbustivo-arbóreo e análise da estrutura fitossociológica de ecossistema de caatinga sob diferentes níveis de antropismo. Areias, 70p. Dissertação Mestrado - Centro de Ciências Agrárias - Universidade Federal da Paraíba.

Prado DE 2003. As caatingas da América do Sul. In: Leal IR, Tabarelli M, Silva JMC (orgs.) *Ecologia e conservação da caatinga – Sumário*. Recife: Editora Universitária da UFPE. Seção I - Padrões de diversidade e distribuição de espécies em escala regional, cap. 1. As Caatingas da América do Sul, p.3-73. Disponível em: <<http://acaatinga.org.br/publicacaooler.php?codpublicacao=51>>. Acessado em: 03 mar. 2006.

Queiroz LP 2006. Angiospermas do semiárido Brasileiro. In: Queiroz LP, Rapini A, Giulietti AM (Org.). *Rumo ao amplo conhecimento da biodiversidade do semi-árido brasileiro*. Brasília: MCT - Ministério da Ciência e Tecnologia, Secretaria de Política e Programas de Pesquisa e Desenvolvimento.

- Ribeiro ARSC, Silva AF, Mafrá F 2007. A paisagem do sertão no jardim de Burle Marx. Texto para discussão – Série identificação do patrimônio histórico. Olinda: Centro de Estudo Avançados na Conservação Integrada, 2007. Disponível em: <<http://ceci.br.org/novo//admin/arquivos/1/109951605045c635d593acb.pdf>>. Acessado em: 04 fev. 2008.
- Rizzini CT 1987. Cactáceas: os segredos da Sobrevivência. Ciência Hoje (edição especial): 62–72.
- Rocha E, Agra MF 2002. Flora do Pico do Jabre, Paraíba, Brasil: Cactaceae juss. Acta Bot. Bras 16(1): 15-21.
- Rodal MJN, Sampaio EVSB A 2002. Vegetação do bioma Caatinga. In: Sampaio EVSB, Giulietti AM, Virgínio J, Gamarra-Roja CFL (orgs.). Vegetação & Flora da Caatinga. Recife: Associação Plantas do Nordeste – APNE / Centro Nordestino de Informação sobre plantas – CNIP, p.11-24.
- Rodal MJN 1992. Fitossociologia da vegetação arbustivo-arbórea em quatro áreas de caatinga em Pernambuco. Campinas, 224p. Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas. Disponível em: <<http://libdigi.unicamp.br/document/?code=vtls000064102>>. Acessado em: 09 fev. 2009.
- Sampaio EVSB 1995. Overview of Brazilian Caatinga. In: Bullock SH, Money HA, Medina E (Orgs.). Seasonally dry tropical forests. New York: Cambridge University Press, p.35-63.
- Santana JAS, Souto JS 2006. Diversidade e estrutura fitossociológica da caatinga na estação ecológica do Seridó - RN. Bio Terra 6(2): 49-90.
- Sant’Ana Silva A, Feitosa RM, Queiroz AJM, Lima EE 2005. Avaliação da composição físico-química da coroa-de-frade. Bio Terra 5(2): 1-8.

- Silva JGM, Silva DS, Ferreira MA, Lima GFC, Melo AAS, Diniz MCNM 2005. Xiquexique (*Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. ex Rowl.) em substituição à silagem de sorgo (*Sorghum bicolor* L. Moench) na alimentação de vacas leiteiras. R Bras. Zootec. 34(4): 1408-1417.
- Silva JGM, Melo SSNS, Diniz MCNM, Araújo MS, Aguiar EM, Medeiros MR 2006. Características morfofisiológicas e desenvolvimento do mandacaru (*Cereus jamacaru* DC.) cultivado em diferentes densidades de plantio. *In*: 43ª reunião anual da sociedade brasileira de zootecnia. João Pessoa, Brasil.
- Taylor NP, Zappi DC. 2002. Distribuição das espécies de Cactaceae na caatinga. *In*: Sampaio EVSB, Giulietti AM, Virgínio J, Gamarra-Rojas CFL (Orgs.). Vegetação & flora da caatinga. Recife: Associação Plantas do Nordeste - APNE / Centro Nordestino de Informação sobre Plantas - CNPI, p.123-126.
- Teixeira AS, Melo JIM 2006. Plantas medicinais utilizadas no município de Jupi, Pernambuco, Brasil. *Iheringia* 61(1/2): 5-11.
- Zappi D, Aona L 2008. Cactaceae in Flora brasiliensis revisitada. Disponível: <<http://flora.cria.org.br>>. Acesso em: 24 jun. 2007.

**ARTIGO 2**  
**(Submetido à Revista Brasileira de Plantas Mediciniais / Brazilian Journal  
of Medicinal Plants em 22 de outubro de 2009 – Anexo 2)**

# Aspectos etnofarmacológicos de *Cereus jamacaru* DC. (Mandacaru): propriedades químicas e farmacológicas

MESSIAS, J.B.<sup>1\*</sup>; CARACIOLO, M.C.M.<sup>2</sup>; OLIVEIRA, I.M.<sup>3</sup>; GUERRA, M.O.<sup>4</sup>; SOUZA, I.A.<sup>5</sup>

<sup>1\*</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Rua Arnóbio Marques, 310. Santo Amaro, 52210-220, Recife, PE, Brasil, E-mail [jb\\_messias@ibest.com.br](mailto:jb_messias@ibest.com.br). <sup>2</sup>Centro de Pesquisas Aggeu

Magalhães/Fiocruz, Av. Professor Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão, UFPE, Rua do Alto do Reservatório, sn. Bela Vista, CEP: 55608-680, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil. <sup>4</sup>Centro de Biologia da Reprodução, UFJF, C.P. 328. 36001-970, Juiz de Fora, MG, Brasil. <sup>5</sup>Departamento de Antibióticos, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brasil.

**RESUMO:** A etnofarmacologia como ciência tem como princípio a compreensão e a tradução do conhecimento milenar das plantas ou outros organismos com finalidades medicinais, e a busca por novos compostos biologicamente ativos. Visa, portanto, resgatar e documentar o saber medicinal de grupos sociais, a fim de descobrir novas plantas que curem doenças até então incuráveis, uma vez que a população é detentora de um rico conhecimento acumulado através de gerações. O objetivo deste estudo foi reunir informações sobre a cactácea *Cereus jamacaru* De Candolle seus princípios ativos e as aplicações medicinais. Realizou-se a revisão da literatura a partir dos principais bancos de dados disponíveis na Internet (Pubmed, Medline, Scielo, Lilacs, Cochrane), assim como livros textos, dissertações e teses disponibilizadas no ambiente virtual, de modo a registrar o conhecimento disponível na literatura sobre a etnofarmacologia desse vegetal.

**Palavras-chave:** *Cereus jamacaru*, etnofarmacologia, medicina popular, mandacaru

**ABSTRACT:** Aspects of the *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) ethnopharmacology its pharmacological and chemical properties. The ethnopharmacology as science has as principle the understanding and translation of the ancient knowledge of plants or other organisms with medicinal purposes, and the search for new biologically active compounds. Therefore aims to recover and document the medical knowledge of social groups in the population that hold a rich knowledge accumulated through generations, of new plants, that

can cure diseases, until now considered incurable. This study aimed to meet information on the Cacti *Cereus jamacaru* De Candolle, its active ingredients and their medicinal applications. There was a review of literature from the main data banks available on the internet (Pubmed, Medline, Scielo, Lilacs, Cochrane), as well as textbooks, theses and dissertations available in the virtual environment in order to record the knowledge available in literature on the plant ethnopharmacology.

**Key words:** *Cereus jamacaru*, ethnopharmacology, folk medicine, mandacaru.

## INTRODUÇÃO

A etnofarmacologia é a ciência que estuda conhecimento e conceitos sobre a biologia desenvolvidos dentro de determinadas comunidades (Righetti, 2004). Para Elisabetsky (2003) as pesquisas nessa área costumam reunir métodos, técnicas e conceitos da etnobotânica e da etofarmacologia que buscam informações a partir do conhecimento de diferentes povos e etnias, da fitoquímica, que separa os componentes orgânicos e os caracteriza, e da farmacologia, que estuda os efeitos farmacológicos de extratos e dos constituintes químicos isolados (Albuquerque & Hanazaki, 2006). A integração destas áreas na pesquisa de plantas medicinais conduz a um caminho promissor e eficaz para descobertas de novos medicamentos (Maciel et al., 2002; Mendonça-Filho & Menezes, 2003; Vendruscolo et al., 2005).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), três quartos da população do mundo utilizam remédios tradicionais (principalmente ervas) para cuidar da saúde. Diversos fármacos importantes tiveram suas origens em usos tradicionais, assim as pesquisas com plantas medicinais têm sido responsáveis pela descoberta de inúmeros fármacos, por exemplo, a aspirina, a atropina, a morfina e a quinina através do estudo de medicinas tradicionais e indígenas (Gilani & Rahman, 2005; Bocardi, 2008).

Diversos trabalhos realizados no Brasil tem tido relevantes contribuições tanto no campo da pesquisa fitoquímica quanto na avaliação da atividade biológica de plantas nos diferentes ecossistemas brasileiros (Desmarchelier et al., 1999; Maciel et al., 2002; Duarte et al., 2004; Jorge et al., 2004; Hiruma-Lima et al., 2006; Lima et al., 2006).

Dessa forma, o Brasil, com diferentes biomas e diversificada flora, tem imenso potencial para o desenvolvimento de drogas (fitoterápicas ou moléculas isoladas), a partir

de plantas medicinais. Isto porque, embora esta flora seja reconhecida como uma das mais importantes possui milhares de espécies de vegetais nativas que ainda não foram cientificamente estudadas, mesmo aquelas que há décadas vêm sendo administradas de maneira corriqueira, conhecido também como “de uso tradicional”. Esse conhecimento vem despertando interesse, na comunidade científica, ao constatarem que a base empírica desenvolvida ao longo do tempo pelas comunidades pode ter comprovação científica da eficácia, habilitando o uso destas espécies pelas indústrias farmacêuticas (Amorozo, 2002).

### *Cereus jamacaru* De Candolle

*Cereus jamacaru* DC. pertence à família Cactaceae, composta de 100 gêneros e 1500 espécies, distribuídas quase exclusivamente nas regiões secas das Américas (Barthlott & Hunt, 1993), conhecido popularmente como cardeiro, facheiro, mandacarú de boi ou simplesmente mandacaru (Correa, 1969), tendo como sinonímia científica *C. glaucus* Salm-Dyck, *C. laetevirens* Salm-Dick, *C. lividus* Pfeiffer, *Cactus jamacaru* Kostelezky, *Piptanthocereus jamacaru* Riccobono, *P. jamacaru cyaneus* Riccobono e *P. jamacaru glaucus* Riccobono (Britton & Rose, 1937).

A palavra *Cereus* é de origem latina e significa círio, vela; devido ao fato dos ramos apresentarem-se de formas irregulares e dispostos em ângulos agudos com eixo principal levemente curvado, dando a planta aspecto de candelabro (Lima, 1996), enquanto mandacaru do tupi significa “aquele que é feixe de espinho”, o espinhento (César, 1956).

A planta apresenta-se de forma arborescente, ramificada desde a base, com 4-5 e às vezes oito faces comprimidas aliformes com cerca de 35 mm, espessas, obtusas, fracamente cremeladas com aréolas espaçadas de 3-4 cm, As flores abrem-se a noite, são laterais perto da extremidade dos ramos compridos, com 25-30 cm, ovário glabro, inerme, glauca com escamas espaças; perianto afunilado de 18-20 cm no diâmetro maior (Britton & Rose, 1937; Scheinvar, 1985). Os frutos com aproximadamente 12 cm, ovóides, suculenta; epicarpos glabros, róseos a vermelho; polpa funicular, mucilaginosa, branca, brilhante e sementes da cor preta (Gomes, 1977; Rocha & Agra, 2002), que mesmo insípido é bastante apreciado pela população nordestina.

O mandacaru resiste a longos períodos de seca e sempre cresce e frutifica, este crescimento é proporcional as condições ecológicas em que se encontra: sob pluviosidade menos escassa, o crescimento se faz de maneira mais rápida (Lima, 1996).

## CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Cereus jamacaru* DC.

Nos últimos anos diversos trabalhos foram realizados com o objetivo de analisar *C. jamacaru* DC. e os resultados apresentados divergem em poucos aspectos. Assim, a percentagem de massa seca vai de 11,66% (Araújo, 1994) a 19,0% (Araújo *et al.*, 2003); a proteína bruta apresentou valores desde 5,08% (Barbosa, 1997) até 14,41% (Cavalcanti & Resende, 2006); o valor para as fibras brutas variou de 1,72% (Germano *et al.*, 1991) a 16,22% (Braga, 1976). Os teores de cinzas encontrados no vegetal foram de aproximadamente 23,0% (Barbosa, 1997; Barbosa *et al.*, 2006) e de apenas 10,28% (Germano *et al.*, 1991). Os níveis de cálcio foram de 5,61% para Braga (1976), de 2,80% para Germano *et al.* (1991) e de 3,06% para Pereira *et al.* (2007); o de Potássio foi de 1,67% para Germano *et al.* (1991), o de fósforo foi 0,22% para Braga (1976), de 0,06% para Germano *et al.* (1991) e de 0,07% (Pereira *et al.*, 2007), enquanto o de magnésio foi de 0,41% (Germano *et al.*, 1991).

No estudo sobre caracterização físico-química das polpas dos ramos do mandacaru foi verificado, por Oliveira *et al.* (2007), que o seu cilindro vascular apresentou maior rendimento em conteúdo mineral, sólidos totais e insolúveis do que a polpa central, enquanto o pH, a umidade e os sólidos solúveis totais foram maiores na parte mais interna.

O fruto possui grande potencial de aproveitamento industrial, por apresentar teores, relativamente elevados de sólidos solúveis totais entre eles açúcares redutores, constituintes importantes em processos biotecnológicos, como os que ocorrem na fermentação alcoólica (Almeida *et al.*, 2006). O diâmetro dos frutos varia de 50,88 a 79,23 mm, com comprimento de 79,56 a 82,78 mm e peso entre 115,16 a 280,42 g. O pH é em torno de 4,71 a 4,97 enquanto a acidez titulável oscila entre 3,0 a 3,4 %. Os níveis de umidade variam de 84,09 a 86,78 %, os de proteína entre 3,72 a 4,81 %, os de pectina entre 0,05 a 0,07 %, os de cinzas entre 0,46 a 0,67 % e o de Ca entre 0,05 a 0,11 % (Barbosa *et al.*, 2006).

Aragão *et al.* (2000) e Costa *et al.* (2001) caracterizaram uma proteína de reserva das sementes de *C. jamacaru* DC., com peso molecular de 11,3 KDa, composta de uma cadeia polipeptídica leve 7,63 KDa e uma cadeia polipeptídica pesada que corresponde a 2 S albumina de massa molecular 9,5 KDa, a principal banda protéica que é rica em metionina um aminoácido que contém na sua fórmula enxofre. A Metionina exerce importante papel em diversas funções metabólicas, principalmente por ser o *primer* na síntese protéica (Baker, 1991).

Mayworm & Salatino (1996) caracterizaram o óleo extraído das sementes do referido vegetal no qual foi evidenciado o predomínio de ácidos graxos (Figura 1) insaturados, destacando-se o ácido linoleico (1) e o ácido oleico (2) com 43,4 % e 30,2 %, e entre os saturados o predomínio dos ácidos palmítico (3) e o esteárico (4), com 14,6 % e 3,7 %, respectivamente do total. A composição obtida a partir das sementes de mandacaru assemelha-se à encontrada no óleo de soja, razão pela qual os autores sugerem potencial para uso comum entre as duas espécies.

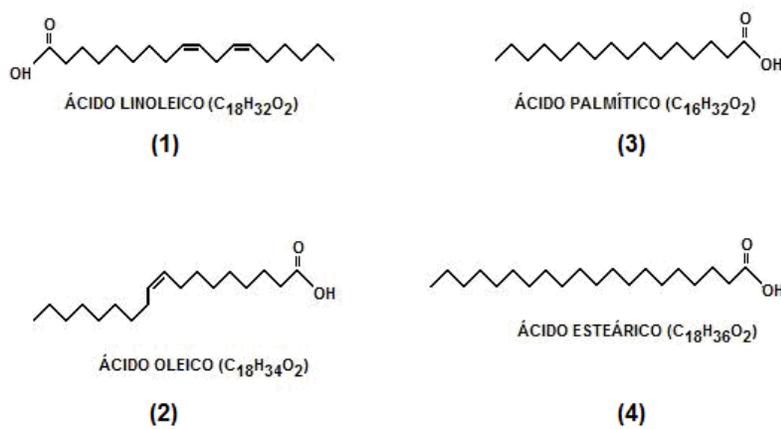


FIGURA 1. Estrutura química dos ácidos graxos presente em *Cereus jamacaru* DC.

As cactáceas, de forma geral, possuem substâncias mucilaginosas, cutículas espessas com revestimento ceroso e células epidérmicas geralmente lignificadas. Essa adaptação estaria relacionada à necessidade de armazenar água como fator de sobrevivência em seu habitat (Davet, 2005). A mucilagem de *C. jamacaru* DC. ainda carece de estudos, contudo cactáceas como a *Opuntia fulgida* e o *C. peruvianus* apresentam na composição polissacarídeos (substâncias pécticas) contendo unidades de ácido galacturônico. Segundo Chitarra (1994), as pectinas comumente encontradas na natureza apresentam-se sob diversas formas, dentre as quais podemos citar as protopectinas, ácidos pectínicos e ácidos pécticos. Nas substâncias pécticas, além do ácido galacturônico, encontram-se açúcares como arabinose, galactose e ramnose (Vries et al., 1971; Mindt et al., 1975; Thakur et al., 1997; Oliveira & Machado, 2003).

## ALCALÓIDES E CACTÁCEA

A tirosina (Figura 2) é um aminoácido aromático sintetizado na via metabólica do ácido chiquímico, podendo ser obtido a partir da fenilalanina, do ácido prefênico e do ácido arogênico (Higuchi, 1997). Assim, de acordo com Davet (2005), a partir do metabolismo da tirosina temos os alcalóides feniletilamínicos mais freqüentemente encontrados em Cactaceae, como a hordenina, a mescalina e a lofoforina (Figura 3).

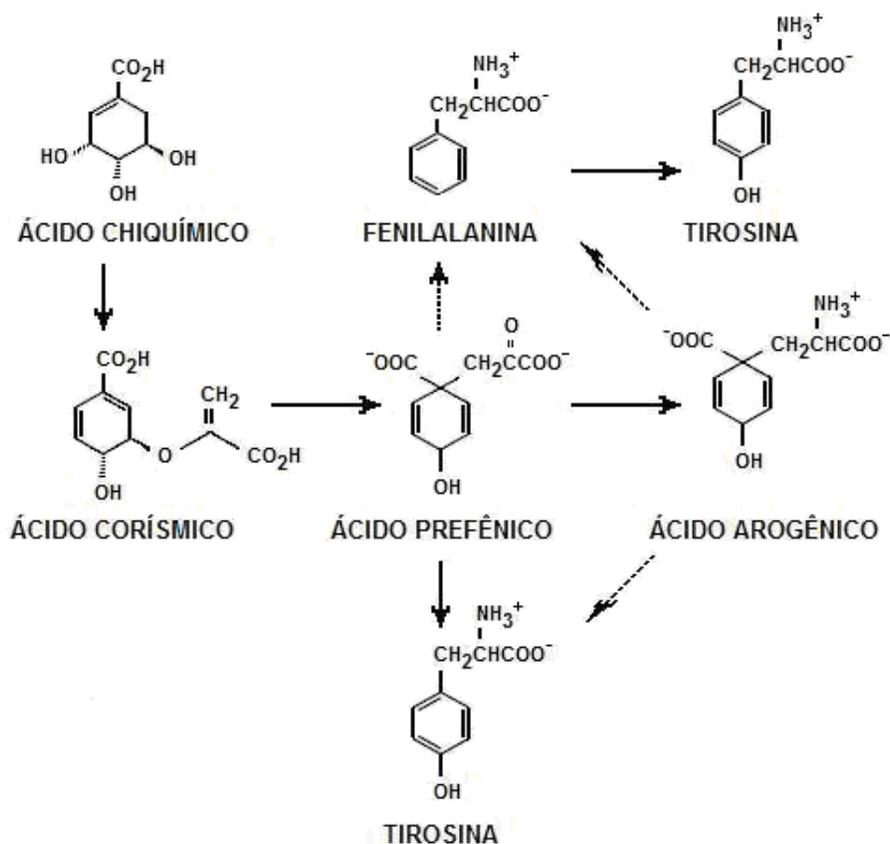
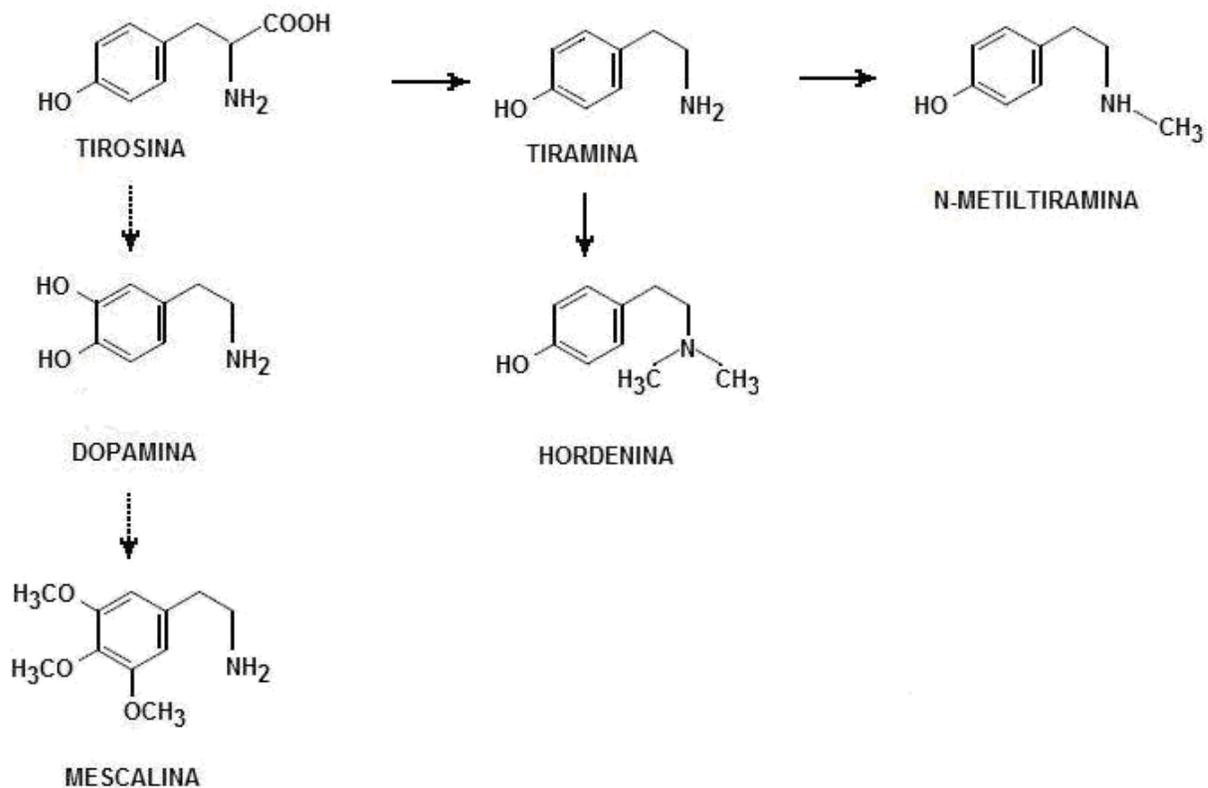


FIGURA 2. Biossíntese da Tirosina em vegetais (Higuchi, 1997).

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DAS AMINAS BIOATIVAS DE *Cereus jamacaru* DC.

Aminas bioativas são compostos nitrogenados de baixo peso molecular, nos quais um, dois ou três átomos de hidrogênio da amônia são substituídos por grupos alquila ou arila. São sintetizados principalmente pela descarboxilação de aminoácidos ou por aminação e transaminação de grupos de aldeídos e cetonas (Glória, 2005). As aminas são formadas durante os processos metabólicos normais em todos os organismos, estando, presentes nos alimentos (Bardócz, 1995).

De acordo com Wheaton & Stewart (1969); Mann (1987), a descarboxilação simples do aminoácido tirosina forma a tiramina, por sua vez a metilação desta, forma a hordenina (Figura 3). A formação de N-metiltiramina pode ser realizada a partir da tiramina e de paraformaldeído, com hidrólise do paraformaldeído, com formação de imina seguida de hidrogenização (Davet, 2005). A dopamina é sintetizada no cérebro a partir da tirosina que pela ação da enzima tirosina hidroxilase é convertida em diidroxifenilalanina (DOPA) e esta em dopamina (DA) pela ação da enzima L-aminoácido descarboxilase aromática (Brunton et al., 2006)



**FIGURA 3.** Biossíntese de alcalóides derivados da Tirosina. Adaptado de Wheaton & Stewart (1969); Mann (1987); Davet (2005).

A serotonina, a histamina e a tiramina são aminas bioativas que desempenham importantes funções fisiológicas no homem e em outros animais, nos processos de digestão e de síntese protéica. Devido à integração das aminas biogênicas no metabolismo

humano, existem mecanismos para controle e degradação. Esta última envolve diferentes rotas como desaminação oxidativa com a MAO (Brink et al., 1990; Oliveira et al., 2004).

A tiramina e as amina a ela relacionadas atuam nas terminações nervosas de forma indireta, modificando o acúmulo e a liberação de norepinefrina, permitindo que esta, interaja com seus receptores, retirando o neurotransmissor das áreas de reserva nas vesículas sinápticas ou de locais de ligação extravésicular (Brunton et al., 2006).

Brhun & Lindgren (1976) identificaram a presença da tiramina, ou 2-*p*-hidroxifeniletilamina em hastes frescas de *C. jamacaru*. Em análises realizadas por Davet et al. (2009) em amostras da planta constataram que nas hastes do vegetal a *N*-metiltiramina representa o principal alcalóide seguido da Tiramina, enquanto na porção lenhosa e córtex da planta a tiramina corresponde ao alcalóide mais significativo. De acordo com Davet (2005) tanto a tiramina quanto a *N*-metiltiramina poderiam ser consideradas marcadoras da espécie.

#### **TOXICIDADE AGUDA E ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE *Cereus jamacaru* DC.**

Foi demonstrado que a atividade específica dessa cactácea são escassos. Souza et al. (2000) realizaram testes de toxicidade aguda em camundongos e constataram que o extrato bruto de *C. jamacaru* DC. não apresentou ação cumulativa. Em dose pequena produziu efeito estimulante no sistema nervoso central, enquanto doses elevadas provocam efeito depressor. Souza et al. (2001) verificaram que em camundongos o extrato etanólico apresenta inibição tumoral evidente sobre tumores (Sarcoma 180), e Silveira et al. (2006) verificaram que em ratos fêmeas o extrato etanólico não produziu alterações hematológicas quando administrado nos quatro primeiros dias da gestação.

Os extratos brutos de córtex e de lenho apresentaram atividade antimicrobiana. De acordo com Davet et al. (2009) os melhores resultados foram 44,47 mg mL<sup>-1</sup> do extrato bruto da porção lenhosa que inibiram o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e de *Proteus mirabilis*, enquanto o extrato bruto do córtex inibiu o crescimento de *Staphylococcus epidermidis* com 3,04 mg mL<sup>-1</sup>, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* com 6,09 mg mL<sup>-1</sup> e *P. mirabilis* com 12,17 mg mL<sup>-1</sup>. Contudo ao avaliar especificamente a tiramina constataram que a sua concentração inibitória mínima (MIC) foi maior que 1000 mg mL<sup>-1</sup>. Davet (2005) ao avaliar o potencial alelopático do extrato e da tiramina sobre a germinação e o crescimento de sementes de *Lactuca sativa* L. (alface), verificou que tanto o extrato de *C. jamacaru* quanto a tiramina influenciaram

negativamente o desenvolvimento das sementes, mas não tiveram ação sobre a germinação. Assim pelos resultados obtidos por Davet et al. (2009) foi possível constatar que a tiramina apresentou atividade antimicrobiana e alelopática diferente dos obtidos nos extratos utilizados, indicando que essas atividades poderiam estar relacionadas a outras substâncias contidas no vegetal.

### **A UTILIZAÇÃO MEDICINAL DE *Cereus jamacaru* DC.**

Usuários de plantas medicinais de todo o mundo, mantêm como prática comum o consumo de fitoterápicos, tornando válidas informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante anos. Este tipo de cultura medicinal, indiretamente desperta o interesse de pesquisadores para estudos envolvendo diversas áreas como a botânica, a farmacologia e a fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a flora mundial (Maciel et al., 2002; Simão et al., 2008).

*Cereus jamacaru* DC. é objeto de estudo de vários pesquisadores (Tabela 1), principalmente no campo da etnobotânica: química, fitoquímica e farmacologia (Agra, 1996; Agra et al. 2007; Albuquerque & Andrade, 2002; Andrade et al., 2006a; Magalhães 2006; Teixeira & Melo (2006; Alves et al. (2007), assim na tentativa de agrupar os diversos distúrbios sistêmicos no qual são atribuídas atividades pela medicina popular do referido vegetal, depara-se com uma gama de indicações, e muitas delas se inter-relacionam como a atividade analgésica, cicatrizante, antiinflamatória e antipirética, enquanto outras foram obtidas por pesquisadores de formas específicas para determinado sistema, como: digestivo (problemas intestinais, laxativo e úlceras de estômago), respiratório (tosses, bronquites e úlceras), cardíaco (cardiotônico, e hipocolesterolemiantes), genito-urinário (emenagogo e hemostático-feminino, antiinflamatório-próstata, infecção urinária, diurético, cálculos renais e combate à sífilis) e locomotores (afecções de coluna).

Nas propriedades medicinais foram relatadas pelas fontes pesquisadas, pode-se constatar que a raiz, o caule (haste) e a casca do mandacaru são indicados nas mais diversas doenças (Tabela 1), em diferentes formas de utilização, ou seja, infuso ou decocto, xarope, garrafadas ou simplesmente colocando-se as cascas do caule curtidas em água (Gomes, 1972; Lima, 1996; Agra, 1996; Albuquerque & Andrade, 2002; Andrade, 2004; Andrade et al., 2006a e b; Magalhães, 2006; Dantas et al., 2008). Além de serem utilizados associados a outros vegetais.

**TABELA 1. Indicação terapêutica, forma de utilização e parte utilizada de *Cereus jamacaru* DC. em diferentes fontes pesquisadas**

AUTOR(ES)	ESTADO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	PARTE UTILIZADA	FORMA DE UTILIZAÇÃO
Agra (1996)	PB	Doenças respiratórias, doenças renais (diurético) Úlceras estomáquicas.	Raiz Caule	Infuso ou decoto, Polpa misturada com açúcar
Albuquerque & Andrade (2002)	PE	Doenças renais	Casca	Raspas em molho em água
Teixeira & Melo (2006)	PE	Distúrbios digestivos	Caule	Chá
Andrade et al. (2006a)	BA	Quentura, gripe, problemas nos rins, sífilis, problemas de coluna, problema na uretra e estrepe, inflamação na vagina e útero, hemorróidas	Raiz	Chá, banho de assento
Magalhães (2006)	CE e PI	colesterol alto	Caule	Molho em água
Agra et al. (2007)	PB	Distúrbios respiratórios, doenças renais (diurético), úlceras de estômago	Raiz, haste (caule)	Chá, macerado com açúcar
Alves et al. (2007)	PB	Infecção urinária, sudorese e inflamação de próstata	Raíz	Chá

PE – Pernambuco; PB – Paraíba; SE – Sergipe, AL – Alagoas; BA – Bahia, CE – Ceará; PI – Piauí.

A diversidade de atividade terapêutica atribuída deste espécime pela medicina popular chega a ser contraditória quando procurarmos correlacionar com trabalhos científicos. Este contra-senso é curioso, uma vez que existem tantos trabalhos etnobotânicos onde o mesmo aparece com relativa importância entre as diversas

indicações botânicas mencionadas, e tão poucos trabalhos sobre os princípios ativos e efeitos farmacológicos atribuídos aos componentes do extrato.

Na literatura consultada foi possível constatar que as cactáceas (Tabela 2), de uma forma geral, vem sendo objeto de estudo há anos na América Latina, principalmente nas regiões próximo ao México e nos Estados Unidos da América, e que nestes vegetais os alcalóides constituem de fato o principal componente, e entre elas o predomínio de aminas.

Apesar da ausência de um produto a base de *C. jamacaru* DC., Andrade et al. (2006a) lembram a existência de fitoterápico nas farmácias que apresenta na formulação, um representante do gênero *Cereus*: o Elixir Sanativo produzido pelo Laboratório Pernambucano (Resolução RE nº 2948, de 06 de setembro de 2006, ANVISA) que apresenta em sua composição o *C. peruvianus* Miller, associado ao angico (*Piptadenia colubrina Benth*), a aroeira (*Schinus terebenthifolius Raddi*) e o camapu (*Physalis angulata L.*). O produto é indicado: no tratamento tópico de ferimentos como cortes, contusões, herpes labiais e picadas de insetos; contra afecções bucais (gargarejos); banhos de assento para higiene íntima e hemorróidas. Em sua bula consta que os resultados medicinais obtidos são atribuídos às propriedades farmacológicas dos extratos vegetais que compõem a formulação.

**TABELA 2. Princípios ativos presentes em diversas cactáceas relatados na literatura especializada**

CACTÁCEA	PRINCÍPIOS ATIVOS
<i>Ariocarpus kotschoubeyanus</i> (Lemaire) Schumann	Hordenina e N-metiltiramina
<i>Backebergia militari</i> (Audot) Sánchez-Mej	Alcalóides isoquinolínicos aromáticos oxigenados, seus análogos di e tetra-hidro e feniletilaminas
<i>Cereus jamacaru</i> DC.	Tiramina (2- <i>p</i> -hidroxifeniletilamina)
<i>Coryphantha calipensis</i> H. Bravo	Macromerina ou (-)-N,N-dimetil-3,4-dimeoxi- $\beta$ -O-metoxifenetilamina [(-)- $\beta$ -O-metilmacromerina] e a normacromerina ou [(-)-N-metil-3,4-dimetoxi- $\beta$ -O-metoxifenetilamina [(-)- $\beta$ -O-metilnormacromerina]
<i>Coryphantha missouriensi</i> (Sweet) <u>D.R. Hunt</u>	Hordenina e N-metiltiramina.
<i>Dolichothele sphaerica</i> (Dietr.) Br. and R	Metilfenetilamina, N-metiltiramina, sinefrina, N, $\beta$ -O-metilsinefrina e $\beta$ -O-etilsinefrina, na forma de hidrocloreto.
<i>Echinocereus merkeri</i> Hildmann	N,N-Metil-3,4-dimetoxifenetilamina, N-Metil-3,4-dimetoxifenetilamina, 3,4-dimetoxifenetilamina, 3-dimetoxifenetilamina, hordenina e salsolina.
<i>Selenicereus grandiflorus</i> (L.) <u>Britton e Rose.</u>	Hordenina, tiramina
<i>Selenicereus petranthus.</i> (Link ex A. <u>Dietr.) Britton e Rose</u>	Hordenina
<i>Stenocereus thurberi</i> (Engelm.) Buxbaum.	Triterpenos dentre eles o lupeol, betulina, calenduladiol, longispinogenina.
<i>Trichocereus pasacana</i> (Web.),	Tiramina, a hordenina, a N-metiltiramina e a candicina

Sabe-se que a utilização de recursos vegetais está fortemente presente na cultura popular. Muitas sociedades tradicionais possuem vasta farmacopéia em parte proveniente

dos recursos vegetais encontrados nos ambientes naturais ocupados por estas populações ou cultivados em ambientes antropicamente alterados (Guarim Neto, 2000; Amorozo, 2002). Somado a este fato, muitas vezes a falta de assistência médica e/ou financeira que motiva ainda mais a população na busca de plantas medicinais (Dantas et al., 2008). Desta forma, o conhecimento sobre plantas medicinais representa em muitas situações a única alternativa terapêutica para muitos grupos étnicos, comunidades rurais e até mesmo nos grandes centros urbanos brasileiros, sendo comercializados em feiras livres, mercados populares ou simplesmente encontrados em quintais de residências (Maciel et al., 2002). Baseado nas informações obtidas nas diversas fontes pesquisadas acreditamos tratar-se de um vegetal promissor principalmente para a fabricação de fitoterápico, haja vista a gama de atribuições terapêuticas citadas pela medicina popular.

## REFERÊNCIAS

AGRA, M.F. **Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos, Paraíba, Brasil: espécies mais comuns**. João Pessoa: Editora União, 1996. 125p.

AGRA, M.F. et al. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. **Revista Oecologia Brasiliensis**, v.11, n.3, p.323-30, 2007.

ALBUQUERQUE, U.P.; ANDRADE, L.H.C. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil). **Revista Interciência**, v.27, n.7, p.336-46, 2002.

ALBUQUERQUE, U.P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.6, p.678-88, 2006.

ALMEIDA, M.M. et al. Cinética da produção do fermentado do fruto do mandacaru. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v.8, n.1, p.35-42, 2006.

ALVES, R.R.N et al. Utilização e comércio de plantas medicinais em Campina Grande, PB, Brasil. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.4, n.2, p.175-98, 2007.

AMOROZO, M.C.M. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antonio do Leverger, MT, Brasil. **Acta botânica brasilica**, v.6, n.2, p.189-203, 2002.

ANDRADE, C.F.C.B.R. **Etnobotânica nordestina: estratégia de vida e composição química como preditores do uso de plantas medicinais por comunidades locais da caatinga**. 2004. 66p. Dissertação (Mestrado – Área de Concentração em Botânica) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

ANDRADE, C.T.S. et al. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.8, n.3, p.36-42, 2006(a).

ANDRADE, C.T.S. et al. Utilização de cactáceas por sertanejos baianos. Tipos conexivos para definir categorias utilitárias. **Sitientibus**, v.6, p.3-12, 2006(b).

ARAGÃO, T.C.F.R. et al. Characterization of a methionine-rich protein from the seeds of *Cereus jamacaru* Mill (Cactaceae). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, n.8, p. 897-203, 2000.

ARAÚJO, L.F. et al. Estudo do enriquecimento protéico do mandacaru sem espinho (*Cereus jamacaru* P.DC.) utilizando leveduras por fermentação semi-sólida. In: XIV SIMPÓSIO NACIONAL DE FERMENTAÇÃO (SINAFERM), 2003, Florianópolis. **Anais do XIV Simpósio nacional de fermentação (SINAFERM)**. Florianópolis: SINAFERM/UFSC, 2003. p.1-8.

ARAÚJO, L.F. **Estudo da composição química bromatológica e da digestibilidade in vitro de alimentos utilizados pelos animais, no Cariri Oriental da Paraíba**. 1994, 66p. Dissertação (Mestrado em Produção animal) – Universidade Federal da Paraíba, Areia.

BARBOSA, H.P. **Tabela de composição de alimentos do estado da Paraíba**, Setor agropecuário. João Pessoa: UTPB/FAPEP, 1997. v.1.165p.

BARBOSA, A.S.; ARAÚJO, A.P.; CANUTO, T.M.; FRANÇA, V.C. Avaliação preliminar da composição físico-químico dos frutos do mandacaru (*Cereus jamacaru*) e xique-xique

(*Cereus Gounellei*). In: XLVI CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA – CBQ, 2006, Salvador. **Anais...** Salvador, Associação Brasileira de Química, 2006.

BARDÓCZ, S. Polyamines in food their consequences for food and human health. **Trends in Food Science & Technology**, v.6, p.341-46, 1995.

BARTHLOTT, W. ;HUNT, D.R. Cactaceae. In: . KUBIZTKI, K; ROHWER, JG; BITTRICH, V. **The families and genera of vascular plants**, v. II flowering plants – Dicotyledons. Berlin: Springer-Verlag, p.161-97. 1993.

BAKER, D.H. Partitioning of nutrients for growth and other metabolic functions. **Poultry Science**, v.70, n.8, p.1797-1805. 1991.

BOCARDI, J.M.B. **Etnofarmacologia das plantas medicinais de Céu Azul e composição química do óleo essencial de *Plectranthus neochilus* schltr.** 2008. 101p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Química Aplicada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste: especialmente do Ceará.** (Coleção Mossoroense, 42). 3 ed. Mossoró: ESAM, 1976, 540p.

BRHUN, J.; LINDGREN, J. Cactaceae alkaloids XXIII: alkaloids of *Pachycereus pectinaboriginum* and *Cereus jamacaru*. **Journal Lloydia**, v.9, n.2-3, p.175-7, 1976.

BRINK, B.T. et al. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. **International Journal of Food Microbiology**, v.11, n.1, p.73-84, 1990.

BRITTON, N.L.; ROSE, J.L. **The Cactaceae: descriptions and illustrations of plants of the cactus family.** Washington: Publications of the Carnegie Institute of Washington, 1937. 258p.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica.** 11 ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 2006. 1821p.

CAVALCANTI, N.B.; RESENDE, G.M. Consumo do mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.) por caprinos na época da seca no semi-árido de Pernambuco. **Revista Caatinga**, v.19, n.4, p.402-8, 2006.

CÉSAR, G. **Curiosidades da nossa flora**. Recife: Imprensa Oficial de Recife. 1956, 374p.

CHITARRA, M.I.F. Colheita e qualidade pós-colheita de frutos. **Informe Agropecuário**, v.7, n.179, p.8-18, 1994.

CORREA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. v.4, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1969. 765p.

COSTA, I.R. et al. Isolation and Characterisation of a Reserve Protein from the Seeds of *Cereus jamacaru* (Cactaceae). **Brazilian archives of biology and technology an international journal**, v.44, n.4, p.331-35, 2001.

DANTAS, V.S. et al. Análise das garrafadas indicadas pelos raizeiros na cidade de Campina Grande – PB. **Revista de Biologia e Farmácia**, v.3, n.1, 2008.

DAVET, A. **Estudo fitoquímico e biológico do cacto – *Cereus jamacaru* De Candolle, Cactaceae**. 2005, 100p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração Ciências da Saúde) – Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

DAVET, A. et al. *Cereus jamacaru*: a non buffered LC quantification method to nitrogen compounds. **Journal of Chromatographia**, v.69, p.245-7, 2009.

DAVET, A. et al. Atividade antibacteriana de *Cereus jamacaru* DC., Cactaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n.2B, p.561-564, 2009.

DESMARCHELIER, C. et al. Antioxidant and free radical scavenging activities in extracts from medicinal trees used in the 'Caatinga' region in northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.67, p.69-77, 1999.

DUARTE, M.C.T. et al. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.14, p.6-8, 2004.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia. **Revista Ciência e Cultura**, v.55, n.3, p.35-6, 2003.

GERMANO, R.H. et al. Avaliação da composição química e mineral de seis cactáceas do semi-árido paraibano. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 28., 1991, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: Sociedade Brasileira de Zootecnia, 1991. p.3.

GILANI, A.U.H.; RAHMAN, A. Trends in ethnopharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.43-9, 2005.

GOMES, R.P. **Fruticultura brasileira**. São Paulo: Nobel, 1972. 446p.

GOMES, R.P. **Forragens fartas na seca**. 4.ed. São Paulo: Nobel, 1977. 236p.

GLORIA, M.B.A. Bioactive amines. In: Hui, H.; Nollet, L.L. (Org). **Handbook of food science: technology and engineering**. New York: Marcel Dekker, 2005, v.4, p.38.

HIGUCHI, T. **Biochemistry and molecular biology of wood**. Berlim: Springer-Verlag, 1997. 362p.

HIRUMA-LIMA, C.A. et al. *Qualea grandiflora*, a Brazilian “Cerrado” medicinal plant presents an important antiulcer activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.104, p.207-14, 2006.

JORGE, R.M. et al. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 94, p.94-103, 2004.

LIMA, J.L.S. **Plantas forrageiras das caatingas - usos e potencialidades**. Petrolina: EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW, 1996. 44p.

LIMA, M.R.F. et al. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, p.300-6, 2006.

MACIEL, M.A.M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Revista Química Nova**, v.25, n.3, p.1-30, 2002.

MAGALHÃES, A. **Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades do entorno da reserva natural Serra das Almas, Ceará – Piauí, Brasil**. 2006. 68p. Dissertação (Mestrado) - Programa Regional de Pós-graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente – PRODEMA, Universidade Federal do Ceará, Ceará, Fortaleza.

MANN, J. **Secondary metabolism**. 2.ed. New York : Oxford University Press, 1987. 374p.

MAYWORM, M.; SALATINO, A. Teores de óleo e composição de ácidos graxos de sementes de *Cereus jamacaru* DC. (Cactaceae), *Zizyphus joazeiro* Mart. (Rhamnaceae) e *Anadenanthera colubrina* (Benth) Brenan var *cebil* (Griseb.) Von Altschul. (Mimosaceae). **Revista Sitientibus**, n.15, p.201-9, 1996.

MENDONÇA-FILHO, R.F.W.; MENEZES, F.S. Estudo da utilização de plantas medicinais pela população da Ilha Grande-RJ. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.13, p.55-8, 2003.

MINDT, L. et al. Cactaceae mucilage composition. **Journal of Science in Food Agriculture**, v.26, p.993-1000, 1975.

OLIVEIRA A.J.B.; MACHADO M.F.P.S. Alkaloid production by callous tissue cultures of *Cereus peruvianus* (Cactaceae). **Journal Applied Biochemistry and Biotechnology**, v.104, p.149-55, 2003.

OLIVEIRA, F.M.N. et al. Caracterização físico-química das polpas dos ramos do mandacaru. **Revista Caatinga**, v.20, n.4, p.89-92, 2007.

OLIVEIRA H.A.C. et al. Determinação de histamina por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa em atum e sardinha enlatados. **Revista Ciência Agronômica**, v.35, p.179-88, 2004.

PEREIRA, L.G.R. et al. Manejo Nutricional de Ovinos e Caprinos em Regiões Semi-Áridas. In: XI SEMINARIO NORDESTINO DE PECUÁRIA, 1., 2007, Fortaleza. **Palestra...** Fortaleza: Grupo Temático Caprinovinocultura, PecNordeste, 2007. p.1-12.

RIGHETTI, S. Pesquisas ganham espaço nas universidades, mas área ainda é pouco divulgada no país. **Revista Ciência e Cultura**, v.56, n.3, p.8, 2004.

ROCHA, E.; AGRA, M.F. Flora do Pico do Jabre, Paraíba, Brasil: *Cactaceae* juss. **Acta Botânica Brasileira**, v.16, n.1, p.15-21, 2002.

SCHEINVAR, L. Cactáceas. **Flora Ilustrada Catarinense**. Fascículo CACT, 383p, 1985.

SIMÃO, L.A. et al. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais do distrito de Celina do município de Alegre - ES. In: XII ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E VIII ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, 2008, São José dos Campos, **Anais...** São José dos Campos, Universidade do Vale do Paraíba, 2008.

SILVEIRA, S.M.C. et al. Perfil hematológico de ratas prenhes tratadas com *Cereus jamacaru*. In: REUNIÃO ANUAL DA FESBE. 2006. Águas de Lindóia. **Anais...** Águas Lindóia, 2006.

SOUZA, I.A. et al. Atividade toxicológica do extrato bruto do *Cereus jamacaru* DC.. In: IX CONGRESSO DA ORGANIZAÇÃO DE FARMACÊUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS, 2000, Salvador. **Anais...** Salvador, 2000, v.1, p.62.

SOUZA, I.A. et al. Antitumour properties of *Cereus jamacaru* on an experimental model of cancer in: fundamental e Clinical Pharmacology. 3rd meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR). Lyon, **Abstracts...** Lyon, 2001, v.15, p.148.

TEIXEIRA, S.A.; MELO, J.I.M. Plantas medicinais utilizadas no município de Jupi, Pernambuco, Brasil. **Revista Iheringia Série Botânica**, v.61, n.1-2, p.5-11, 2006.

THAKUR, B.R. et al. Chemistry and uses of pectin – a review. **Journal Critical Reviews Food Science and Nutrition**, v.37, n.1, p.47-73, 1997.

VENDRUSCOLO, G.S. et al. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, p.361-72, 2005.

VRIES, J.X. et al. Alkaloides cactus Uruguay. **Revista Latinoamericana de Química**, v.3, p.21-3, 1971.

WHEATON, T.A; STEWART, I. Biosynthesis of synephrine in citrus. **Journal Phytochemistry**, v.8, p.85-92, 1969.

**ARTIGO 3**  
**(A Ser Submetido à Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas /**  
**Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences – Anexo 3)**

# **Toxicidade de diferentes doses do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. em ratas prenhas tratadas no primeiro terço da gestação**

Júlio Brando Messias<sup>1\*</sup>, Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo<sup>2</sup>; Inalda Maria de Oliveira<sup>3</sup>;  
Martha de Oliveira Guerra<sup>4</sup>, Ivone Antônia de Souza<sup>5</sup>

<sup>1\*</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, <sup>2</sup>Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FioCruz, <sup>3</sup>Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão, Universidade Federal de Pernambuco, <sup>4</sup>Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, <sup>5</sup>Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco.

**RESUMO:** *Cereus jamacaru* DC. é comum na região Nordeste do Brasil, sendo utilizado pela medicina popular no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios, circulatórios e hepáticos. O potencial embriotóxico do vegetal foi investigado utilizando 20 ratas adultas (*Rattus norvegicus*, Wistar), prenhas (n = 05/grupo), tratadas com extrato bruto metanólico de *C. jamacaru* DC., durante 5 dias consecutivos (2<sup>o</sup> ao 6<sup>o</sup> dia de gestação) por via oral nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg de peso. Foram avaliadas as variáveis: massa corporal materno, consumo de ração, número de conceptos vivos e mortos, reabsorção embrionária, sítio de implantação, quantidade de corpo lúteo, peso do feto, tamanho do feto, peso dos órgãos maternos (fígado, coração, rim, pulmão, adrenal, baço, cérebro, cerebelo, placenta, ovário e útero). Os resultados demonstraram que o extrato administrado por via oral não apresentou toxicidade para as fêmeas prenhas nas diferentes doses testadas, mas foi reativo para os embriões. Houve redução significativa ( $p < 0.05$ ) em relação ao tamanho e peso dos fetos, peso das placentas, além de mortes embrionárias nas doses de 250 e 500 mg/kg. Estudos adicionais são necessários para investigar quais mecanismos estariam relacionados com as reabsorções embrionárias sofridas pelas fêmeas durante a fase da gestação estudada.

**Unitermos:** *Cereus jamacaru*, mandacaru, rato, embriogênese, toxicidade.

## **Toxicity of different doses of methanol extracts of *Cereus jamacaru* DC. in pregnant rats treated in the first third of pregnancy**

**ABSTRACT:** *Cereus jamacaru* DC. is common in the Northeast region of Brazil, being used in popular medicine to treat kidney, digestive, respiratory, circulatory and liver disorders. The embryotoxic potential of the plant was, investigated using 20 adults rats (*Rattus norvegicus*, Wistar), pregnant (n = 05/group), treated with methanolic extract of *Cereus jamacaru* DC., for 5 consecutive days (2nd to 6th day of gestation) by oral doses of 100, 250 and 500mg/kg body weight. The following variables were observed: maternal body weight, feed intake, number of live and dead fetuses, embryo resorption, site implantation, number of corpus luteum, weight of the fetus, size of the fetus, maternal weights of organs (liver, heart, kidney, lung, adrenal, spleen, brain, cerebellum, placenta, ovary and uterus). The results showed that the extract administered orally was not toxic to pregnant females at the different doses tested, but toxic to the embryos. There was a significative (p <0.05) in size and weight of fetuses, the weight of the placenta, and embryonic deaths in doses of 250 and 500 mg / kg. Further studies are needed to investigate what mechanisms would be related to embryonic resorptions suffered by females during the gestation studied.

**Key words:** *Cereus jamacaru*, mandacaru, rat, embryogenesis, toxicity.

## **INTRODUÇÃO**

Conhecido popularmente como cardeiro, facheiro, mandacarú de boi ou simplesmente mandacaru (Corrêa, 1969), *Cereus jamacaru* DC., pertence à subfamília *Cactoideae*, tem, entre outras sinonímias científicas *C. geometricaris* Mart., *C. jamacaru* Mill. É um cacto amplamente utilizado pela medicina popular nordestina principalmente no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios, circulatórios e hepáticos (Scheinvar, 1985; Agra, 1996; Albuquerque & Andrade, 2002; Andrade, 2004; Magalhães, 2006; Agra et al., 2007). Apresenta ainda outras indicações populares como o combate à sífilis, dores vertebrais, laxativo, antiescorbútico, vermífugo, cicatrizante, antineoplásico,

febrífugo, e antiinflamatório (Correa, 1926 e 1969; Gomes, 1972; Lima, 1996; Mota, 2003; Andrade, Marques, Zappi (2006 a e b).

Os componentes ativos de *C. jamacaru* DC. são duas aminas bioativas a tiramina e a N-metiltiramina, considerada, como marcadores da espécie, além da hordenina e da tirosina (Davet, 2009). A tiramina, N-metiltiramina assim como a hordenina não são usadas rotineiramente com fins terapêuticos, mas possuem ações farmacológicas e toxicológicas importantes uma vez estarem presentes em muitos alimentos (Fuzikawa et al.,1999; Mikosz, 2006). Em condições normais não ocorre uma resposta tóxica após a sua ingestão, por serem rapidamente metabolizada pela monoaminaoxidase (MAO) no trato gastrointestinal.

*Cereus jamacaru* DC. é um vegetal com inúmeras indicações e de uso comum na medicina popular, o que motivou o presente trabalho que foi investigar os possíveis efeitos desse vegetal em ratas prenhas no período da organogênese.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Material botânico**

Para a realização deste estudo foram coletados *C. jamacaru* DC. no município de Igarassú, Pernambuco, em março de 2007. O material botânico foi depositado no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Botânica, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, sob registro 43010.

O extrato de *C. jamacaru* DC. foi obtido através de maceração do caule sendo os exemplares lavados, cortados, e triturados em álcool metílico P.A. (VETEC ®) em um liquidificador industrial. Em seguida o material foi filtrado e concentrado em rota-evaporador para obtenção do extrato metanólico bruto.

### **Animais**

Foram utilizados vinte ratos fêmeas (*Rattus norvegicus albinus*, linhagem Wistar), pesando  $200 \pm 10$  g, proveniente do biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco foram inseminadas por machos férteis. A presença de espermatozoides no esfregaço vaginal foi considerada como o primeiro dia da fertilização. Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura ( $23 \pm 2$  °C). O

protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pernambuco (Processo nº23076.018858/2007-27).

### Protocolo Experimental

Fêmeas correspondendo a quatro grupos (n = 05/grupo), foram tratadas durante 5 dias consecutivos, com administração por via oral, do extrato metanólico de *C. jamaicarum* DC. nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg (grupos tratados) e soro fisiológico (grupo controle), durante o primeiro terço da gestação, ou seja, os animais receberam as doses nos dias 2, 3, 4, 5 e 6 após a fertilização. Durante a gestação todas as fêmeas foram avaliadas de acordo com os sinais clínicos de toxicidade e tiveram a sua massa corpórea registrada, no dia 1, 8, 15.

No 15º dia todas foram anestesiadas com uma associação de Ketamina/Xilazina (1:1), e sacrificadas. O trato reprodutor foi removido, os ovários foram dissecados e os corpos lúteos contados. Os cornos uterinos foram incisados longitudinalmente, e os embriões as placentas identificados. O número de reabsorções e de fetos vivos e mortos foi registrado, tendo como critério para a determinação da viabilidade fetal a presença, ou ausência de circulação sanguínea ou batimentos cardíacos, observadas sob lupa estereoscópica (Maganha *et al.*, 2006). Os fetos foram pesados, mensurados (no sentido céfalo-caudal) e examinados para identificação de defeitos e as placentas foram pesadas.

A taxa de implantação embrionária (T.I.E.) foi calculada de acordo com Guerra *et al.* (2001), enquanto a taxa de perda pré-implantacional (T.P.P.I.) foi calculada de acordo com Maganha *et al.* (2006) e Damasceno *et al.* (2008), a taxa de reabsorção (T.R.) foi calculada segundo Maganha *et al.* (2006), como se segue:

$$T.I.E. = N.S.I. / N.C.L. \times 100.$$

$$T.P.P.I. = N.C.L. - N.S.I. / N.C.L. \times 100.$$

$$T.R. = N.R. / N.S.I. \times 100.$$

Onde, N.S.I. o número de sítios de implantação (número de embriões e número de reabsorção); N.C.L. corresponde ao número de corpos lúteos, e N.R. corresponde ao número de reabsorção. Também foram consideradas as perdas embrionárias primárias

(diferença entre o número de corpos lúteos e o número de sítios de implantação), o número de fetos vivos e mortos (avaliado no 15º dia após o exame na lupa).

Além dos órgãos reprodutivos (útero, ovários e placenta), o fígado, coração, rim, adrenal, baço, cérebro, cerebelo, das ratas também foram coletados e cuidadosamente dissecados para pesagem e analisados macroscopicamente para verificação de possíveis alterações macroscópicas.

### **Análise estatística**

Os valores foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.). As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA – one way), seguida, quando detectada diferença, pelo teste de Tukey. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre  $\geq$  a 5 %. As análises foram realizadas com o programa Statistica 7.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A toxicidade materna pode ser constatada através de diferentes fatores, tais como a observação diária de perda de peso corporal, deambulação alterada, diarreia, piloereção, redução do consumo de alimentos e mortes maternas (Khera, 1984; Maganha *et al.*, 2006). Neste estudo não houve óbitos maternos, fêmeas de todos os grupos experimentais não apresentaram alterações das atividades motoras e não apresentaram piloereção. Entretanto, é possível verificar na Tabela 1, que o peso das fêmeas tratadas com as doses de 250 e 500mg/kg no 15º dia, foram significativamente menores quando comparados ao do grupo controle, contudo, não houve alteração no ganho de peso dessas fêmeas, sugerindo que as doses utilizadas parece não apresentar toxicidade. Na Tabela 2, foi possível observar que a maioria dos órgãos, das fêmeas tratadas, com exceção do baço, não apresentou variação significativa, em relação ao peso, quando comparada ao grupo controle. O exame macroscópico também não evidenciou alterações dos órgãos analisados.

**TABELA 1. Ganho de peso das ratas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Ariáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Pesos das ratas no 1º dia da gestação <sup>1</sup>	194.5 ± 2.23 (5)	195.2 ± 4.10 (5)	189.6 ± 0.65 (5)	188.0 ± 2.90 (5)
Pesos das ratas no 8º dia da gestação <sup>1</sup>	211.7 ± 3.93 (5)	213.9 ± 5.04 (5)	205.0 ± 3.93 (5)	199.3 ± 0.76 (5)
Pesos das ratas no 15º dia da gestação <sup>1</sup>	231.8 ± 1.33 (5)	230.8 ± 2.1 (5)	222.8 ± 2.31 (5)*	219.0 ± 0.80 (5)*
Ganho de massa corporal do 1º ao 8º dia de gestação (%) <sup>1</sup>	8.9	9.7	8.2	6.7
Ganho de massa corporal do 9º ao 15º dia de gestação (%) <sup>1</sup>	9.6	8.1	8.8	10.3
Ganho de massa corporal do 1º ao 15º dia de gestação (%) <sup>1</sup>	19.2	18.4	17.5	17.7

Valores expressos como média ± e.p.m. \*Estatisticamente diferente do grupo controle (teste ANOVA, one way, seguido de teste TUKEY, p< 0.05).

**TABELA 2. Peso dos órgãos (g) das fêmeas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Cérebro	1.25 ± 0.02	1.20 ± 0.04	1.25 ± 0.006	1.26 ± 0.006
Cerebelo	0.25 ± 0.007	0.26 ± 0.005	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.003
Rim	0.94 ± 0.05	0.86 ± 0.02	0.88 ± 0.01	0.93 ± 0.02
Adrenal	0.06 ± 0.005	0.06 ± 0.005	0.05 ± 0.006	0.06 ± 0.005
Coração	0.92 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.87 ± 0.01	0.93 ± 0.02
Pulmão	1.27 ± 0.05	1.28 ± 0.02	1.27 ± 0.06	1.29 ± 0.05
Fígado	8.24 ± 0.33	8.25 ± 0.39	8.44 ± 0.25	8.22 ± 0.11
Baço	0.89 ± 0.27a	0.88 ± 0.14	0.71 ± 0.07	0.79 ± 0.08

Valores expressos como média ± e.p.m. (Teste ANOVA – one way, seguido do teste TUKEY,  $p < 0,05$ ). As variáveis não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle.

Os parâmetros reprodutivos utilizados permitiram constatar que a taxa de implantação embrionária não divergiu significativamente nos diferentes grupos tratados (Tabela 3), de acordo com Noden; Lahunta (1990); Austin; Short (1982); Alonso et al. (2006) no quinto dia de prenhez os embriões de rato já iniciaram o processo de implantação no útero, sugerindo que a administração do extrato do 2º ao 6º dia não comprometeu os embriões na fase inicial da nidadação, contudo, a taxa de reabsorção foi alta e significativamente diferente nos três grupos tratados, em relação ao do grupo controle, indicando que possivelmente o extrato no transcorrer da gestação foi capaz de interferir na viabilidade dos fetos, concordando com Arthur (1979) ao afirmar que a absorção fetal é uma das manifestações que podem ocorrer durante o desenvolvimento embrionário. Resende et al. (2008) explicam que as malformações embrionárias são outras possíveis causas de mortes ou mesmo de abortamentos durante a gestação, o que não foi comprovado neste estudo. Na Tabela 3 é possível observar que a quantidade de fetos

vivos foi menor e significativamente diferente nos três grupos tratados em relação ao grupo controle, enquanto o número de fetos mortos foi semelhante ao grupo controle apenas nos grupos tratados com a dose de 100 mg/kg, sugerindo que o extrato em doses elevadas foi capaz de comprometer de forma significativa o desenvolvimento embrionário.

**TABELA 3. Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Corpos lúteos <sup>1</sup>	10.8 ± 0.58 (54)	10.2 ± 0.5 (51)	10.8 ± 0.6 (54)	11.2 ± 0.4 (56)
Sítio de implantação <sup>2</sup>	10.4 ± 0.67 (52)	9.80 ± 0.37 (49)	10.4 ± 0.50 (52)	10.2 ± 0.58 (51)
Perdas primárias <sup>3</sup>	0.6 ± 0.24 (2)	0.4 ± 0.24 (2)	0.4 ± 0.24 (2)	0.6 ± 0.4 (4)
Fetos vivos no 15º dia <sup>4</sup>	9.4 ± 0.67 (47)	7.0 ± 0.31 (35)*	5.8 ± 0.73 (29)*	6.0 ± 0.55 (30)*
Fetos mortos no 15º dia <sup>5</sup>	0	0.6 ± 0.4 (3)	2.2 ± 0.37 (11)*	1.8 ± 0.37 (9)*
Taxa de implantação embrionária (%) <sup>6</sup>	96.1	96.3	96.5	90.9
Taxa de perdas pré-implantacionais (%) <sup>7</sup>	3.9	3.7	3.5	9.1
Taxa de reabsorção (%) <sup>8</sup>	7.6	22.3*	25.4*	25.7*

<sup>1-5</sup>Valores expressos como média ± e.p.m. <sup>1</sup>Entre parêntese o total de corpos lúteo; <sup>2</sup>Entre parêntese o total de sítios de implantação; <sup>3</sup>Entre parêntese a diferença entre o total de corpos lúteos e sítios de implantação; <sup>4</sup>Entre parêntese o total de fetos vivos; <sup>5</sup>Entre parêntese o total de fetos mortos; <sup>6-8</sup>Entre parêntese o total de sítio de implantação. \*Estatisticamente diferente do grupo controle (teste ANOVA, one way, seguido de teste TUKEY, p < 0,05).

De acordo com Schwetz et al. (1991); Beckman (1997), os efeitos tóxicos das drogas durante o desenvolvimento embrionário podem ocasionar morte do concepto, anomalias congênitas, retardo no desenvolvimento intra-uterino e deficiências funcionais. Apesar das

doses utilizadas do extrato metanólico de *C. jamacaru* DC., não causarem anomalias externas visíveis nos fetos (Tabela 4), somente a dose de 100 mg/kg não comprometeu o crescimento fetal, enquanto as doses de 250 e 500 mg/Kg reduziram o peso e o tamanho dos fetos, como também o peso das placentas, sugerindo toxicidade. Segundo Calliari-Martin et al. (2001) ao avaliarmos a toxicidade de um agente químico, devemos levar em consideração o período de exposição e a dose a qual os fetos foram expostos, em decorrência de haver uma dose limite para cada agente químico, abaixo da qual não haverá nenhum efeito embriotóxico e a partir do qual esse efeito aparece geralmente de maneira dose-dependente, o que pôde ser verificado no presente estudo, conforme demonstrado na Tabela 4, onde também é possível verificar que o peso dos úteros com fetos, foi significativamente menor nos grupos tratados com a dose de 500 mg/kg, provavelmente devido ao reduzido número de embriões conforme demonstrado na Tabela 3, o que confirma mais uma vez a ação tóxica do extrato utilizado.

**TABELA 4. Parâmetros maternos/fetais das fêmeas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 2º ao 6º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Peso do feto (g)	0.18 ± 0.006 (47)	0.17 ± 0.003 (35)	0.15 ± 0.002 (29)*	0.15 ± 0.002 (30)*
Peso da placentária (g)	0.18 ± 0.002 (47)	0.17 ± 0.004 (35)	0.15 ± 0.002 (29)*	0.15 ± 0.002 (30)*
Tamanho do feto (cm)	10.48 ± 0.57 (47)	10.31 ± 0.14 (35)	9.43 ± 0.80 (29)*	10.0 ± 0.064 (30)*
Peso do ovário	0.06 ± 0.004	0.06 ± 0.007	0.07 ± 0.004	0.07 ± 0.003
Peso do útero <sup>1</sup>	1.64 ± 0.03	1.65 ± 0.03	1.62 ± 0.04	1.63 ± 0.03
Peso do útero <sup>2</sup>	7.98 ± 0.08	7.87 ± 0.86	7.68 ± 0.08	7.56 ± 0.05*
Alterações macroscópicas externas	0	0	0	0

<sup>1</sup>Peso do útero sem os fetos; <sup>2</sup>Peso do útero com os fetos. Valores expressos como média ± e.p.m. (p < 0,05). (teste ANOVA – one way). Entre parênteses o total de fetos vivos analisados. Número seguido de asterisco apresenta diferença estatística em relação ao grupo controle.

As aminas biogênicas apresentam ação nos vasos, nos intestinos e no útero (Lin et al., 1991; Fresquet Febrer et al., 2001; Bossemeyer et al., 2006), sugerindo que essas ações estariam relacionadas provavelmente a musculatura lisa desses órgãos. Na medicina popular são atribuídas diversas finalidades ao *C. jamacaru*, tais como ação cardiotônica e diurética, entretanto a administração do referido extrato durante cinco dias consecutivos não provocou nenhum sinal clínico nas ratas gestantes que comprometesse a função cardíaca e/ou renal.

As aminas bioativas apresentam propriedades simpaticomiméticas e hipertensoras, ou seja, atuam sobre a circulação sanguínea provocando vasoconstrição, taquicardia, culminando com o aumento da pressão arterial. Na mulher a gravidez é considerada de risco, tanto para a mãe quanto para o feto, quando cursa com níveis pressóricos elevados. As aminas presentes no extrato podem ter comprometido a vascularização da placenta, interferindo nas trocas gasosas e de nutrientes entre a mãe e o feto, afetando a placenta, o que poderia justificar as perdas embrionárias, verificadas nas ratas tratadas com o extrato do vegetal, que causou retarda de crescimento embrionário, e diminuição do peso da placenta, principalmente nas doses mais elevadas do extrato do vegetal em estudo.

## **CONCLUSÃO**

O extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. não apresentou toxicidade para as ratas gestantes no primeiro terço da gestação, contudo verificou-se efeitos tóxicos para os embriões, principalmente nas doses de 250 e 500 mg/kg, causando aumento na taxa de reabsorção, redução do tamanho, redução do peso e conseqüentemente morte embrionária.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AGRA, M.F. *Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos Paraíba, Brasil: espécies mais comum*. João Pessoa: Editora União. 1996. 125p.

- AGRA, M.F.; BARACHO, G.S.; BASÍLIO, I.J.D.; NURIT, K.; COELHO, V.P.; BARBOSA, D.A. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. *Oecol. Bras.*, v.11, n.3, p.323-330, 2007.
- ALBUQUERQUE, U.P.; ANDRADE, L.H.C. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (nordeste do Brasil). *Interciência*, v.27, n.7, p.336-346, 2002.
- ANDRADE, C.F.C.B.R. *Etnobotânica nordestina: estratégia de vida e composição química como preditores do uso de plantas medicinais por comunidades locais da caatinga*. 2004. 66p. Dissertação (Mestrado em Biologia Vegetal – Área de concentração - Etonobotânica) – Departamento de Botânica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- ANDRADE, C.T.S.; MARQUES, J.G.W.; ZAPPI, D.C. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Rev.Bras. Pl. Med.*, v.8, n. 3, p.36-42, 2006(A).
- ANDRADE, C.T.S.; MARQUES, J.G.W.; ZAPPI, D.C. Utilização de cactáceas por sertanejos baianos. Tipos conexivos para definir categorias utilitárias. *Sitientibus*, v.6, p.3-12, 2006(B).
- AUSTIN, C.R.; SHORT, R.V. *Reproduction in mammals, Book 2: embryonic and fetal development*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press, 1982, 189p.
- ALONSO, M.A.B.; PÉREZ, F.I.F.; VELASCO, C.R.; MARTINEZ, M.P. Papel de las citocinas em la implantación embrionária em mamíferos domésticos. *Vet. Méx.*, v.37, n.3, p.335-350, 2006.
- ARTHUR, G.H. *Reprodução e obstetrícia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979, p.85-113.
- BECKMAN, D.A. Mechanisms of aminoacid supply to the rat conceptus in normal and abnormal development. *Reproductive Toxicology*, v. 11, n. 4, p.595-599, 1997.

- BOSSEMEYER, R.; CHAGAS, A.M.; CHAGAS, C.A. Drogas que estimulam e deprimem a musculatura uterina, Cap. 86. In: PENILDON S. *Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006, p.865–872
- CALLIARI-MARTIN, M.R. DIETERICH S, BORTOLINI CE, CUNHA CT, LORENCETI, G. Embriotoxicidade da *Artemisia vulgaris* LINNÉ em ratas. *Rev.Médica H.S.V.P.*, v.11, n.28, p.12-17, 2001.
- CORREA, MP. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. v.1, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1926. 747p.
- CORREA, M.P. 1969. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*, v.4. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional. 765p.
- DAMASCENO, D.C.; VOLPATO, G.T.; FERRARI, C.; ROLDAN, L.B.; SOUZA, M.S.S. Effect of Indomethacin on the pregnant rat. *Braz. arch. biol. Technol.*, v.51, n.1, p.75-81, 2008.
- DAVET, A.; CARVALHO, J.L.S.; DADALT, R.C.; VIRTUOSO, S.; DIAS, J.F.G.D.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. *Cereus jamacaru*: a non buffered LC quantification method to nitrogen compounds. *Chromatographia*, v.69, p.245-247, 2009.
- FUZIKAWA, C.S.; HARA, C.; GLÓRIA, M.B.A.; ROCHA, F.L.; IMAO, E. Dieta: Atualização - orientações práticas para o uso clínico. *J. Bras. Psiquiatr.*, v.48, n.10, p.453-60, 1999.
- FRESQUET FEBRER, J L.; BLANQUER ROSELLÓ, G.; GALINDO DOBÓN, M.; GALLEGO ESTRADA, F.; GARCÍA DE LA CUADRA ARIZO, R.; LÓPEZ BUENO, J.A.; SANJOSÉ PÍ, A. Inventario de las plantas medicinales de uso popular en la ciudad de Valencia. *Med. Cienc. Soc.*, v.13, 2001.
- GOMES, R.P. *Fruticultura brasileira*. São Paulo: Nobel, 1972, 446p.

- GUERRA, M.O.; MANZONI, A.S.; BRANDÃO, M.A.; PETERS, V.M. Toxicology of lapachol in rats: embryoletality. *Rev. Bras. Biol.*, v.61, p.171-174, 2001.
- KHERA, K.S. Maternal toxicity: a possible factor in fetal malformations in mice. *Clin. Mol. Teratol.*, v.29, p.411-16, 1984.
- LIMA, J.L.S. *Plantas forrageiras das caatingas - uso e potencialidades*. EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW, 1996, 44p.
- LIN, RC, PEYROUX J, SEGUIN E, KOCH M. Hypertensive effect of glycosidic derivatives of hordenine isolated from *Selaginella doederleinii* Hieron and structural analogues in rats. *Phytotherapy Research*, v5, p.188-190, 1991.
- MAGALHÃES, A. *Perfil etnobotânico e concervacionista das comunidades do entorno da reserva natural Serra das almas, Ceará-PiauÍ, Brasil*. 2006. 68p. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- MAGANHA, J.; ROCHA, E.S.; BRANDÃO, M.A.F.; PETERS, V.M.; GUERRA, M.O. Embryo development alteration in rats treated with Lapachol. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v.49, n.6, p.927-34, 2006.
- MIKOSZ, J.E. Substâncias psicoativas e religião. *Cad. de Pesq. Interdisc. em Ci-s. Hum-s.*, v. 79, p.2-24, 2006.
- MOTA, C.N.; FASSHABER, J.R.; FERREIRA, M.B.R.; TAGLIARI, I.A. ; SILVEIRA, D.M.F. . Saúde e povos indígenas: tradição e mudança. In: FERRERA, M.B.R.; Fasshaber, J.R.M.; Tagliari, I.A.; Silveira, D.M.F. (Eds.). *Cultura corporal indígena*. Guarapuava: Ed. UNICENTRO, 2003, 113p.
- NODEN, D.M.; LAHUNTA, A. *Embriología de los animales domésticos: mecanismos de desarrollo y malformaciones*. Zaragoza: Editora Acribia, 1990. 399p.

RESENDE, V.; PETROIANU, A.; ALVES, M.S.D.; ALBERTI, L.R. Efeito da icterícia obstrutiva na fertilidade, morfologia ovariana e desenvolvimento fetal em ratas. *Arq. Gastroenterol.*, v.45, n.3, 2008.

SCHEINVAR, L. Cactáceas. In: REITZ, R. (Eds.) *Flora Ilustrada Catarinense*. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1985, p.3-29.

SCHWETZ, B.A.; MORRISSEY, R.E.; WELSCH, F., KAVLOCK, R.J., In vitro teratology. *Environ Health Perspect*, 1991, v.9, p. 265-268.

**ARTIGO 4**  
**(Submetido à Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada /**  
**Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences em 25/01/2010 –**  
**Anexo 4)**

# **Efeito do extrato de *Cereus jamacaru* DC. através do teste de micronúcleos em medula óssea de ratas gestantes no primeiro terço da gestação**

MESSIAS, J.B.<sup>1</sup>; SILVA, L.P.<sup>1</sup>; SILVA, R.M.R.<sup>1</sup>; CARACIOLO, M.C.M.<sup>2</sup>;  
OLIVEIRA, I.M.<sup>3</sup>; GUERRA, M.O.<sup>4</sup>; SOUZA, I.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biológicas - UPE; <sup>2</sup>Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - Fiocruz; <sup>3</sup>Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão - UFPE; <sup>4</sup>Centro de Biologia da Reprodução – UFJF;

<sup>5</sup>Departamento de Antibióticos - UFPE.

**RESUMO:** Vinte e quatro ratas Wistar prenhas (*Rattus norvegicus albinus*), no primeiro terço da gestação, foram distribuídas em quatro grupos experimentais: soro fisiológico (Grupo 1); 50mg/kg de ciclofosfamida (Grupo 2); 500mg/kg de extrato bruto metanólico (EBM) de *Cereus jamacaru* DC. (Grupo 3) e 500mg/kg do EBM de *C. jamacaru* associado a 50mg/Kg de ciclofosfamida (Grupo 4), com o objetivo de avaliar a atividade mutagênica e antimutagênica de *C. jamacaru* através do teste de micronúcleos, e investigar o efeito desse tratamento sobre a gestação. Após 24 horas, as fêmeas foram eutanasiadas, e observados: peso corporal materno, consumo de ração, sítio de implantação, quantidade de corpo lúteo, peso dos órgãos maternos. A medula óssea de cada fêmur foi processada, confeccionados esfregaços e corados para a contagem de eritrócitos policromáticos e de micronúcleos. Os dados foram analisados pelo teste ANOVA, seguido do teste TUKEY ou FISHER,  $p < 0,05$ . O extrato não provocou aumento na frequência de micronúcleos, e quando associado a ciclofosfamida não inibiu os efeitos clastogênico da droga. Conclui-se que o extrato em estudo não apresentou ação mutagênica, e possui pouca atividade antimutagênica. O extrato e a ciclofosfamida não foram tóxicas para as ratas prenhas nas doses utilizadas, sendo, contudo tóxicas para os embriões na fase inicial da gestação.

**Palavras-chave:** *Cereus jamacaru*, mandacaru, micronúcleos, rato, embriotoxicidade.

## **Effect of methanol extract of *Cereus jamacaru* DC. through the micronucleus test in bone marrow of pregnant rats in the first third of pregnancy**

**ABSTRACT:** Twenty-four pregnant Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*), in the first third of pregnancy, were divided into four groups: saline (Group 1), 50 mg/kg cyclophosphamide (Group 2), 500mg/kg of methanolic crude extract (MCE) of *Cereus jamacaru* DC. (Group 3) and 500mg/kg (MCE) of *C. jamacaru* associated with 50mg/Kg cyclophosphamide (Group 4), in order to evaluate the mutagenic and antimutagenic activity of *C. jamacaru* by micronucleus test to investigate the effect of treatment on pregnancy. After 24 hours, the females were euthanized and were observed: maternal body weight, feed intake, site of implantation, number of corpus luteum, and weight of the mother's organs. The bone marrow of each femur was processed; stained smears were made for the counting of polychromatic erythrocytes and micronucleus. The data were analyzed by ANOVA followed by Tukey or Fisher test,  $p < 0.05$ . The extract did not cause was increased frequency of micronucleus, and when combined with cyclophosphamide did not inhibit the clastogenic effects of the drug. It is concluded that the extract under study did not show mutagenic action, and has little antimutagenic activity. The extract and cyclophosphamide was not toxic to pregnant rats, but toxic to embryos in early pregnancy.

**Keywords:** *Cereus jamacaru*, cactus, micronucleus, rat, embryotoxicity.

### **INTRODUÇÃO**

O uso cada vez mais acentuado de produtos como fármacos, agroquímicos, cosméticos, corantes entre outros, são responsáveis pelo aumento nas taxas de mutagênese no ser humano (Souza et al., 2004). Os seres vivos freqüentemente estão expostos a agentes ambientais que podem provocar lesões na estrutura do DNA, comprometendo processos vitais, tais como a própria duplicação do DNA e a transcrição gênica, além de poder provocar mutações e aberrações cromossômicas, fenômenos que estão relacionados ao desenvolvimento de processos cancerosos e de morte celular. A identificação destes agentes e seus prováveis efeitos nos organismos são importantes no estudo do impacto que podem trazer às populações animal, vegetal e principalmente, a humana (Costa; Menk, 2000; Perón et al., 2009).

De acordo com MacGregos et al. (1987) o teste do micronúcleo é o ensaio, *in vivo*, mais difundido para a detecção de agentes que quebram os cromossomos (clastogênicos) e que induzem a aneuploidia ou a segregação cromossômica anormal (aneugênicos), sendo internacionalmente aceito como parte da bateria de testes recomendada para a avaliação do potencial mutagênico e para o registro de novos produtos químicos que entram anualmente no mercado mundial (Choy, 2001; Ribeiro et al., 2003), podendo ser realizado em eritrócitos de camundongos ou de ratos.

A idéia de que alimentos naturais possuem importantes propriedades no combate contra o desenvolvimento de doenças, em particular o câncer, é amplamente difundido pela comunidade científica e muito bem aceita pela população em geral (Fagundes et al., 2005), e de acordo com Silva et al. (2005) diversos estudos epidemiológicos e experimentais *in vivo* e *in vitro* demonstram a existência de associação inversamente proporcional entre o consumo de frutas e verduras ricas em ácido ascórbico, fitoestrógenos e carotenóides (agentes antioxidantes), por exemplo, e o risco de desenvolvimento de cânceres e outras patologias crônicas.

Existe pouca informação quanto ao potencial de risco dos vegetais à saúde, uma vez que podem conter substâncias químicas mutagênicas e/ou carcinogênicas (Moreira et al., 2002), muitas vezes por mecanismos desconhecidos, ou por uso de agrotóxicos (ex: suco de fumo em fruteira). Esses efeitos adversos têm sido negligenciados e até mesmo ignoradas (Stopper et al., 2005), apesar de estudos na literatura indicarem diferentes produtos de origem natural como genotóxicos (Schmitta et al., 2003; Almeida Neto et al., 2005).

*Cereus jamacaru* DC. é conhecido popularmente como mandacaru, mandacaru-de-boi, mandacaru-facheiro, mandacaru-de-faixa, cardeiro, jamacaru, jamaracurú, jumucurú, jumarucú, cumbeba e urumbeba (Zappi; Aona, 2007), é utilizado principalmente na alimentação de ruminantes nos longos períodos de seca que ocorrem na região nordeste (Cavalcanti; Resende, 2006). Os frutos servem de alimentos para pássaros e animais silvestres da caatinga (Cavalcanti; Resende, 2007), e que apesar de insípido são bastante apreciados pela população (Barbosa, 1998). A sua polpa, de acordo com Pimentel Gomes (2007) é doce e comestível e que semelhante a outras cactáceas pode ser utilizada na alimentação humana (Albuquerque; Andrade, 2002; Sant'Ana Silva et al., 2005).

A importância farmacobotânica, de *C. jamacaru* DC. se deve às diversas indicações populares que possui no tratamento de distúrbios urinários, digestórios, respiratórios e

circulatórios (Gomes, 1972; Correa, 1969; Lima, 1996; Albuquerque; Andrade, 2002; Andrade et al., 2006 A e B, Magalhães, 2006). Em ensaios realizados com camundongos foi comprovada inibição tumoral (Sarcoma 180), contudo, são necessários estudos farmacológicos mais aprofundados para avaliar a potencialidade do vegetal (Souza et al., 2001). Assim, a falta de informação sobre a clastogenicidade ou aneugecidade do vegetal, aliado ao desconhecimento desses efeitos na gestação motivou o presente estudo que foi verificar a ação do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. em relação aos efeitos da ciclofosfamida em ratas prenhas, por meio do teste de micronúcleos.

## **MATERIAL E MÉTODO**

### **Material Botânico**

Para a realização do estudo, foram utilizados exemplares de *C. jamacaru* DC., coletados no município de Igarassú, Recife, Pernambuco, em março de 2007. O material botânico foi depositado no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Botânica, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, sob registro 43010.

O extrato foi obtido através de maceração sendo os exemplares lavados, cortados, e triturados em álcool metílico P.A. (VETEC®) em um liquidificador industrial. Após o processo de maceração, o vegetal com o solvente foi mantido ao abrigo da luz durante 14 dias, em seguida filtrado, e concentrado em rota-evaporador para eliminação do solvente orgânico (calor de 45°C, com pressão reduzida) para obtenção do extrato metanólico bruto (EMB) de *C. jamacaru* DC..

### **Animais**

Foram utilizadas ratas Wistar, *Rattus norvegicus* var. *albinus* adultas prenhas com peso de  $\pm$  200g, provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12h claro/escuro) e temperatura ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEAA) da UFPE, Processo nº23076.018858/2007-27).

## **Tratamento**

Foram utilizados 24 (vinte e quatro) animais, distribuídas em quatro grupos (n= 6/grupo), os quais foram administrados no 6º dia de gestação por gavage, os seguintes tratamentos:

T1: Soro fisiológico - Grupo controle negativo.

T2: 50mg/Kg de Ciclofosfamida (Genuxal®) - Grupo controle positivo.

T3: 500mg/Kg de extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. - Grupo tratado.

T4 500mg/Kg de EMB de *Cereus jamacaru* DC. - Grupo tratado, e após 60 minutos a administração de 50mg/Kg de Ciclofosfamida.

Transcorridas 24 horas e após jejum prévio de 12 horas os animais foram anestesiadas com Cloridrato de Ketamina/Cloridrato de Xilazina (Vetbrands®), administrados por via intramuscular (1:1), em seguida os animais foram sacrificados por aprofundamento anestésico.

## **Teste de micronúcleos e citotoxicidade**

A preparação dos animais para o estudo da frequência de micronúcleos em células de medula óssea obedeceu aos critérios recomendados por Zambrano *et al.* (1982), citado por Junqueira (2006), ou seja, após a retirada do fêmur, a epífise proximal foi cortada para expor o canal medular, a qual teve seu conteúdo retirado após a lavagem com 3mL de soro fisiológico. A suspensão foi centrifugada, por 5 minutos, a 1.000rpm, o sobrenadante foi descartado, e adicionado gotas de formol a 4%. Com o material depositado no fundo do tubo de centrífuga foram feitos dois esfregaços por animal e corados com Giemsa, durante 30 minutos. Para a leitura das lâminas foram feitas as contagens e análises (da presença ou não) de micronúcleos (MNs) em mil eritrócitos policromáticos (PCEs) por animal.

Foi considerada como normal à presença de até três eritrócitos micronucleados a cada 1.000 policromáticos contados em ratos (Rabello-Gay, 1991). De acordo com Ribeiro *et al.* (2003) a frequência de células micronucleadas entre os eritrócitos normocromáticos (ENCs) não aumenta na mesma proporção nos EPCs, assim, não se faz necessário analisar micronúcleos em ENCs. Para a avaliação de citotoxicidade, considerou-se a relação entre o número de EPCs em 200 ENCs observados em cada lâmina, como sugerido por Bueno (2000).

## Toxicidade Materna

Para a observação de efeitos tóxicos maternos foram utilizados os critérios de avaliação descritos por Borges *et al.* (2005). Os animais foram observados por 24 horas individualmente após o tratamento que tiveram suas massas corporais registradas no 1º e no 7º dia após a fertilização. O ganho de peso em percentual ( $\Delta\%$ ) foi calculado de acordo com Andalaft Neto *et al.* (1999):

$$\Delta\% = (\text{peso no 7º dia} - \text{peso inicial}) \times 100 / \text{peso inicial}$$

No 7º dia as ratas foram anestesiadas com concentração obtida a partir do I.M.C. (índice de massa corporal). O abdômen foi incisado, o útero exposto, dissecado e removido juntamente com os ovários, os quais foram separados do útero e das tubas uterinas e pesados (Balança Marte 1500®). Fígado, coração, rim, pulmão, baço, ovários, útero, cérebro e cerebelo das ratas foram coletados, dissecados e pesados. Em seguida fragmentos dos órgãos foram fixados em bouin e processado por técnica rotineira de histologia e corados com hematoxilina e eosina.

## Toxicidade Embrionária

O número de corpos lúteos (N.C.L.) foi contado e confrontado com o número de embriões implantados (N.E.I.), para se obter a taxa de implantação embrionária (T.I.E.) e conseqüentemente a taxa de perdas embrionárias (T.P.E.), onde, N.E.I. corresponde ao número de embriões implantados, e N.C.L. ao número de corpos lúteos.

$$T.I.E. = N.E.I. / N.C.L. \times 100$$

$$T.P.E. = N.C.L. - N.E.I. / N.C.L. \times 100$$

## Análise estatística

Os valores foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.). As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA, one way), seguidas, quando detectada diferença, pelo teste Tukey ou Fisher. O nível de

significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre  $\geq 5\%$ . As análises foram realizadas através do programa STATISTICA versão 7.0.

## RESULTADOS

Para realização do estudo foram observados 1000 EPCs/animal (6000 EPCs/Grupo). Na Tabela 1 verificou-se que as médias de ENCs e MNs foram semelhantes aos dos grupos controle negativo (T1) e extrato de *Cereus jamacaru* (T3) assim como, os que foram tratados com Ciclofosfamida (T2) e *C. jamacaru* associado a Ciclofosfamida (T4), respectivamente ( $p < 0.0001$ ). O total de ENCs foi maior nos grupos T3 e T1 seguidos pelos grupos T4 e T2, respectivamente, enquanto a média de MNs foi maior nos grupos T2 e T4, acompanhados pelos grupos T3 e T1. A relação ENCs/200 EPCs foi maior no grupo T3, seguidos respectivamente pelos grupos T1, T4 e T2.

O total de MNs (Tabela 1) foi elevado (5.8) no grupo T4 com cerca de 60% do valor observado pelo grupo T2 (9.5), logo o material em estudo não foi capaz de reduzir os efeitos clastogênico da droga, estando acima da frequência de 3:1000 (MNs:EPCs) referida por Rabello-Gay et al. (1991) e Bueno (2000). Esse resultado é intermediário aos dos grupos T1 e T2 sugerindo alguma atividade antimutagênica para o extrato do vegetal, enquanto o grupo tratado apenas com extrato de *Cereus jamacaru* (T3) apresentou uma frequência limite de 3 MNs para cada 1000 EPCs.

**TABELA 1 - Frequência de eritrócito normocromático (ENCs), micronúcleos (MNs), relação ENCs e eritrócitos policromáticos (EPCs) da medula óssea de ratos nos grupos tratados com ciclofosfamida (50 mg/kg), soro fisiológico, extrato bruto metanólico de *Cereus jamacaru* DC. (500 mg/kg) e de extrato metanólico de *C. jamacaru* (500 mg/kg) associação a ciclofosfamida (50 mg/kg) em relação ao total de EPCs observados por grupo**

<b>Grupos</b>	<b>Soro fisiológico</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>EBM de <i>C. jamacaru</i></b>	<b>EMB de <i>C. jamacaru</i> e Ciclofosfamida</b>
<b>EPCs<sup>1</sup></b>	6000 (6)	6000 (6)	6000 (6)	6000 (6)
<b>ENCs<sup>2</sup></b>	212.0 ± 2.71	148.3 ± 3.12*	218.0 ± 1.81	179.0 ± 6.05*
<b>MNs<sup>3</sup></b>	2.0 ± 0.28 <sup>1</sup> (12)	9.5 ± 0.62 <sup>1</sup> (57)*	3.0 ± 0.40 <sup>1</sup> (18)	5.8 ± 0,34 (35)*
<b>ENCs / 200 EPCs<sup>4</sup></b>	1.06 ± 0.01	0.74 ± 0.0*	1.09 ± 0.01	0.90 ± 0.03*

Os valores representam a média ± e.p.m (erro padrão da média) de 6 animais; <sup>1</sup>total observado de EPCs por grupo; <sup>2</sup>média de ENCs por animal em 1000 EPCs observados; <sup>3</sup>média de MNs por animal em 1000 EPCs observados, entre parêntese o total de MNs em 6000 EPCs observados; <sup>4</sup>relação ENCs em 200 EPCs. \*Estatisticamente diferente do grupo controle (teste ANOVA, one way, seguido de teste TUKEY, p< 0,0001).

O peso das ratas foi monitorado no 1º e 7º dia de gestação (Tabela 2) observa-se que apesar do ganho de peso ser menor nos grupos tratados com Ciclofosfamida (T2 e T4), os resultados obtidos não foram significativos (p > 0,05) quando comparados aos demais grupos analisados (T1 e T3).

**TABELA 2 - Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com ciclofosfamida (50 mg/kg), *Cereus jamacaru* DC. (500 mg/kg) e *C. jamacaru* (500 mg/kg) associado a ciclofosfamida (50 mg/kg), administrada no 6º dia de gestação em comparação ao grupo controle**

<b>Peso das fêmeas</b>	<b>Soro fisiológico</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>EMB de <i>C. jamacaru</i></b>	<b><i>C. jamacaru</i> e ciclofosfamida</b>
1º dia da gestação (g)	196.2 ± 4.8	198.3 ± 8.8	193.2 ± 1.9	195.1 ± 2.0
7º dia da gestação (g)	216.1 ± 5.1	213.6 ± 3.9	211.6 ± 3.1	212.0 ± 1.4
Ganho de massa corporal das fêmeas (%)	10.15	8.0	9.5	8.6

Valores expressos como média ± e.p.m. (erro padrão da média) de 6 animais. As variáveis não apresentaram diferenças significativas. Teste ANOVA, one way, seguido de teste FISHER,  $p < 0,05$ .

Na Tabela 3 verifica-se que as perdas embrionárias foram altas e significativas ( $p < 0.001$ ) nos três grupos tratados (T2, T3 e T4), e que os grupos tratados com Ciclofosfamida (T2 e T4) apresentaram uma redução no número de sítios de implantações quando comparados aos grupos T1 e T3 sendo essas diferenças altas e significativas ( $p < 0.001$ ).

**TABELA 3 - Taxas embrionárias de ratas tratadas com Ciclofosfamida (50mg/kg), *Cereus jamacaru* DC. 500mg/kg e *C. jamacaru* (500mg/kg) associado a Ciclofosfamida (50mg/kg), administrado no 6º dia de gestação em comparação ao grupo controle**

<b>Tratamento</b>	<b>Soro fisiológico</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b>EMB de <i>C. jamacaru</i></b>	<b><i>C. jamacaru</i> e Ciclofosfamida</b>
<b>Corpo lúteo<sup>1</sup></b>	10.5 ± 0.8 (63)	10.3 ± 0.4 (62)	10.0 ± 0.7 (60)	9.8 ± 0.6 (59)
<b>Sítio de implantação<sup>2</sup></b>	10.3 ± 0.9 (62)	5.8 ± 0.5 (35)*	7.5 ± 0.7 (45)*	5.7 ± 0.5 (34)*
<b>Taxa implantação embrionária %<sup>4</sup></b>	98.1	56.3*	74.5*	57.2*
<b>Taxa de perda embrionária %<sup>3</sup></b>	1.9	43.7*	25.5*	42.8*

<sup>1,2</sup>Valores expressos como média ± e.p.m. (erro padrão da média) de 6 animais; <sup>1</sup>Entre parêntese o total de corpos lúteos; <sup>2</sup>Entre parêntese o total de sítios de implantação. <sup>3,4</sup>Valores expressos em percentagem. \*Estatisticamente diferente do grupo controle (teste ANOVA, one way, seguido de teste FISHER, p < 0,0001).

Na Tabela 4 observa-se que todos os órgãos dos animais tratados com Ciclofosfamida apresentaram peso menor quando comparado com o grupo controle, mas em nenhum a diferença foi significativa (p > 0.05).

**TABELA 4 - Massa relativa dos órgãos (g) das ratas tratadas com Ciclofosfamida (50 mg/kg), *Cereus jamacaru* DC. (500 mg/kg), *C. jamacaru* (500 mg/kg) associado a Ciclofosfamida (50 mg/kg) administrado no 6º dia de gestação em relação ao grupo controle (soro fisiológico)**

<b>Tratamento</b>	<b>Soro fisiológico</b>	<b>Ciclofosfamida</b>	<b><i>C. jamacaru</i></b>	<b><i>C. jamacaru</i> e Ciclofosfamida</b>
<b>Coração</b>	0.85 ± 0.05	0.73 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.83 ± 0.02
<b>Fígado</b>	7.40 ± 0.31	6.65 ± 0.42	7.34 ± 0.32	7.10 ± 0.16
<b>Rim<sup>1</sup></b>	0.95 ± 0.04	0.89 ± 0.75	0.92 ± 0.02	0.94 ± 0.02
<b>Baço</b>	0.81 ± 0.10	0.67 ± 0.21	0.86 ± 0.1	0.82 ± 0.05
<b>Pulmão</b>	1.57 ± 0.10	1.53 ± 0.06	1.64 ± 0.03	1.60 ± 0.03
<b>Útero</b>	0.84 ± 0.02	0.67 ± 0.10	0.80 ± 0.03	0.83 ± 0.02
<b>Ovário<sup>2</sup></b>	0.057 ± 0.003	0.052 ± 0.003	0.055 ± 0.005	0.060 ± 0.002
<b>Cerebelo</b>	0.30 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01
<b>Cérebro</b>	1.31 ± 0.002	1.27 ± 0.05	1.31 ± 0.02	1.30 ± 0.01

Todos os valores são expressos como média ± e.p.m. (erro padrão da média) de 6 animais por grupo. <sup>1,2</sup>Os valores representam a média de dois órgãos. \*Estatisticamente diferente do grupo controle (teste ANOVA, one way, seguido de teste TUKEY, p< 0,05).

## DISCUSSÃO

De acordo com Rabello-Gay et al. (1991); Bueno et al. (2000), a relação EPC/ENC normal é de aproximadamente 1:1, e a diminuição desta relação indica que a produção de novos eritrócitos foi comprometida sugerindo citotoxicidade (Cavalcanti, 2006). A ciclofosfamida é uma droga citotóxica e imunossupressora, largamente utilizada como agente antineoplásico (Neelis et al., 1997; Malerba et al., 2002; Almeida Neto et al., 2005;

Fagundes et al., 2005; Santos et al., 2007), sendo utilizada como controle positivo nos testes que avaliam a atividade mutagênica e antimutagênica (Rabello-Gay et al., 1991). Neste estudo, o grupo tratado com a referida droga não obedeceu às condições de normalidade, reforçando as afirmações da literatura especializada sobre a atividade clastogênica da droga. Diferente do observado pelo grupo controle negativo (soro fisiológico) em que as condições de normalidade se fizeram presente.

No grupo que foi administrado apenas extrato de *C. jamacaru* DC. os resultados sugerem ausência de atividade citotóxica, semelhante ao relatado por Almeida Neto et al. (2005) para *Opuntia ficus-indica* Mill (Palma forrageira), enquanto no grupo tratado com extrato do vegetal associado a Ciclofosfamida os resultados indicaram que o vegetal não foi capaz de reduzir satisfatoriamente os efeitos clastogênico da droga, sugerindo pouca atividade antimutagênica para o extrato vegetal em teste, divergindo do relatado para a *Opuntia ficus-indica*, que de acordo com Almeida Neto et al. (2005) possui uma grande atividade antimutagênica.

O tratamento com Ciclofosfamida foi realizado em uma única dose (sexto dia de gestação), nesta fase do desenvolvimento o embrião de rato é muito pequeno, e a vesícula embrionária faz uma pequena saliência visível externamente no útero. Após ser injetada, a droga leva aproximadamente 15 minutos para se transferir aos tecidos maternos, e aproximadamente 16 minutos para atingir o embrião (Matheus et al., 1990). As perdas embrionárias registradas nos grupos tratados foram maiores naqueles que fizeram uso da Ciclofosfamida, sugerindo que as perdas ocorridas no grupo tratado apenas com extrato de *C. jamacaru* se devam provavelmente a metabólitos diversos, mas suficientes para comprometer a vida dos embriões nesta fase do desenvolvimento. De acordo com Michel; Schwarze (1970); Noden; Lahunta (1990); Austin; Short (1982); Alonso et al. (2006) no quinto dia de gestação os embriões de rato estão em intensa atividade mitótica e já iniciaram o processo de implantação uterina. Considerando as características metabólicas da droga e, sabendo que atua durante todo o tempo em que é administrada, agindo sobre células com alta fração proliferativa bloqueando a duplicação do DNA, a droga deve ter agido de imediato nos tecidos embrionários, interferindo no mecanismo de implantação justificando as altas perdas embrionárias apresentadas nos grupos tratados.

As aminas bioativas tiramina, n-metiltiramina e hordenina quando ingeridas em grandes quantidades podem provocar efeitos tóxicos, como enxaquecas, crises hipertensivas e taquicardias (Oliveira et al., 2004; Mosquera, 2005). As perdas

embrionárias ocorridas pelo uso do extrato de *C. jamacaru* podem ter como causa a ação hipertensora dessas aminas (Lin et al. (1991), ou ainda aos efeitos estimuladores das contrações uterinas em doses elevadas (Di Stasi; Hiruma-Lima, 2002; Bossemeyer et al. 2006), que poderia comprometer o sucesso da implantação dos embriões.

De acordo com Kato et al. (1979), a taxa de implantação embrionária (T.I.E.) é a relação entre o número de sítio de implantação e o número de corpos lúteos, uma vez que o corpo lúteo resulta dos folículos ovarianos que liberaram ovócitos, é possível supor que a T.I.E. é uma maneira indireta de verificar o número de ovulação que resultaram em ovócitos fertilizados e em blastocistos implantados. Assim, quanto maior a taxa de implantação embrionária, maior o número de ovócitos fertilizados e de blastocistos implantados (Ford, 1982). Taxa de perdas embrionárias (T.P.E.) acima de 10% é sugestivo de fracasso na reprodução (Wilson, 1980). Ao confrontarmos o número de corpos lúteos com o número de embriões implantados ficou evidente o fracasso reprodutivo devido a elevada taxa de perdas embrionárias em todos os grupos tratados quando comparado ao grupo controle.

Nos indicativos de toxicidade materna, habitualmente observados em roedores, estão o decréscimo ou aumento de peso corporal, do consumo de alimento e água, a alteração da deambulação na gaiola, a piloereção, a diarreia e a mortalidade materna (Chahoud et al., 1999; Lemônica, 2001).

Em nosso estudo, fêmeas de todos os grupos experimentais analisados não apresentaram alterações das atividades motoras e não apresentaram sinal de intoxicação materna, como também não ocorreram mortes maternas e o consumo alimentar e hídrico foram similares entre os grupos tratados. A tiramina, N-metiltiramina assim como a hordenina possuem ações farmacológicas e toxicológicas importantes uma vez que estão presentes em muitos alimentos (Fuzikawa, 1999; Mikosz, 2006), contudo não são usadas rotineiramente com fins terapêuticos, e em condições normais sua ingestão não apresenta riscos de toxicidade, uma vez que são rapidamente metabolizadas pela monoaminaoxidase (MAO) no trato gastrointestinal, o que nos leva a crer que a dose única administrada do extrato do vegetal mesmo em associação com a Ciclofosfamida não foi suficiente para interferir nos parâmetros adotados neste estudo para avaliar a toxicidade materna. Provavelmente o tempo de exposição foi curto, o que não assegura a inocuidade da droga e nem do extrato testado, mas indica que em um intervalo de 24 horas tanto a Ciclofosfamida, quanto o extrato de *C. jamacaru* DC. não foram suficientes para provocar

intoxicação aparentes nas ratas gestantes, no período em estudo, como também a ausência de alterações patológicas nos órgãos analisados.

Através do teste do micronúcleo em medula de rato pode-se concluir que o extrato de *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) não apresentou atividade mutagênica e/ou citotóxica, contudo, quando associada a Ciclofosfamida não impediu os efeitos clastogênico da droga, sugerindo reduzida atividade antimutagênica. O extrato, assim como a Ciclofosfamida não demonstrou toxicidade para as ratas gestantes, mas foram, ambas, capazes de interferir no desenvolvimento embrionário no primeiro terço da gestação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. Utilização de cactáceas por sertanejos baianos. Tipos conexivos para definir categorias Utilitárias. *Sitientibus Ser. Ci. Biol.*, 2006(A); 6: 3-12.

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Rev. Bras. Pl. Méd.*, 2006(B); 8(3): 36-42.

Albuquerque UP, Andrade LHC. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (nordeste do Brasil). *INCI*, 2002; 27(7): 336-346.

Almeida Neto JX, Melo AJM, Medeiros FPME, Silva JC, Dantas JP. Avaliação do efeito mutagênico da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill.) através do teste de micronúcleos em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar) in vivo. *BioTerra*, 2005; 5.

Andalaft Neto J, Simões MJ, Evêncio Neto J, Kulay Júnior L. Efeitos do uso crônico de acetaminofeno na prenhez da rata. *RBGO*, 1999; 21(2): 105-8.

Austin CR, Short RV. *Reproduction in mammals, Book 2: embryonic and fetal development*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press, 1982. 189p.

Alonso MAB, Pérez FIF, Velasco CR, Martinez MP. Papel de las citocinas em la implantación embrionária em mamíferos domésticos. *Vet Méx*, 2006; 37(3): 335-350.

Arthur G.H. *Reprodução e obstetrícia veterinária*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. 573p.

Barbosa HP. *Tabela da composição de Alimentos do Estado da Paraíba Setor Agropecuário*. 2ed. FAPEP–UFPB, 1998. 221p.

Borges NBES, Guerra MA, Casa LL, Peters VM. Desenvolvimento do blastocisto em ratas (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) tratadas com extrato de jarsin (*Hypericum perforatum* L. 1753). *Rev Bras Zootecias*, 2005; 7(2): 259-272.

Bossemeyer R, Chagas AM, Chagas CA. Drogas que estimulam e deprimem a musculatura uterina, CAP. 86. In: Penildon S. *Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006: 865–872

Bueno AMS, Pereira CA, Rabello-Gay MN. Environmental Genotoxicity Evaluation Using Citogenetic End Points in Wild Rodents. *EHP*, 2000; 108(12): 1165-1169.

Cavalcanti BC. Avaliação do potencial genotóxico e mutagênico do ácido caurenóico, um diterpeno isolado da planta *Copaifera langsdorffii* Desf. (*Leguminosae*). [Dissertação] Fortaleza: Faculdade de Medicina, UFCE; 2006.

Cavalcanti NB, Resende GM. Consumo do mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.) por caprinos na época da seca no semi-árido de Pernambuco. *Caatinga*, 2006; 19(4): 402-408.

Cavalcanti NB, Resende GM. Efeito de diferentes substratos no desenvolvimento de mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.), facheiro (*Pilosocereus pachycladus* Ritter), Xiquexique (*Pilosocereus gounellei* (A. Webw Ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl.) e coroa-de-frade (*Melocactus bahiensis* Britton & Rose). *Caatinga*, 2007; 20(1): 28-35.

Choy WN. Regulatory genetic toxicology tests. In: Choy WN (eds.) *Genetic Toxicology and Cancer Risk Assessment*. New York: Marcel Dekker; 2001. p.93-113.

Costa RMA, Menk CFM. Biomonitoramento de mutagênese ambiental. *Biotecnologia: Ciência & Desenvolvimento*, 2000; 12: 24-26.

Corrêa MP. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*, v.4. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1969. 765p.

Damasceno DC., Volpato GT, Ferrari C, Roldan LB, Souza MSS. Effect of Indomethacin on the Pregnant Rat. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 2008; 51(1): 75-81.

Damasco DC., Lemônica IP. Effect of Rosemary (*Rosemarinus officinalis* L.) extract in pregnant rats within preimplantation period. *Rev. Bras. Toxicol.*, 1999; 12: 47-54.

Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. Rubiaes medicinais. *In*: Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica, 2ed. Revista e ampliada. São Paulo: Editora Unesp. 2002: 492-495. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/6836806/up000036>. Acessado em 14/out/2008.

Fagundes FA, Oliveira LB, Cunha LC, Valadares CV. *Annona coriacea* induz efeito genotóxico em camundongos, *Annona coriacea induces genotoxic effect in mice*. *R.E.F.*, 2005; 2(1): 24-29.

Ford WCL. The effect of 6-deoxy-6 fluoroglucose on the fertility of male rats and mice. *Contraception*, 1982; 25: 534-545.

Fuzikawa CS, Hara C, Glória MBA, Rocha FL, Imao E. Dieta: Atualização - orientações práticas para o uso clínico. *J. bras. Psiquiatr.*, 1999; 48(10): 453-460.

Gomes RP. *Fruticultura brasileira*. São Paulo: Nobel; 1972. 446p.

Guerra MO, Manzoni AS, Brandão MA, Peters VM. Toxicology of lapachol in rats: embryoletality. *Rev. Bras. Biol.*, 2001; 61: 171-174.

Junqueira APF. Estudo do potencial clastogênico e genotóxico do extrato de *Piper cubeba* em células de roedores *in vivo*. [Dissertação]. Alfenas: Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS; 2006.

Kato H, Morishige WK, Rotchild I. A quantitative relationship between the experimentally determined number of conceptuses and corpus luteum activity in pregnant rat. *Endocrinology*, 1979; 105: 846-850.

Lemônica IP. Teratogênese experimental e sua aplicação em humanos. In: Sanseverino MT, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre: UFRGS; 2001. p.19-39.

Lima JLS. Plantas forrageiras das caatingas - uso e potencialidades, *EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW*; 1996. 44p.

Lin, RC, Peyroux J, Seguin E, Koch M. Hypertensive effect of glycosidic derivatives of hordenine isolated from *Selaginella doederleinii* Hieron and structural analogues in rats. *Phytotherapy Research*, 1991; 5: 188-190.

Magalhães A. Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades do entorno da reserva natural Serra das almas, Ceará-Piauí, Brasil. [Dissertação]. Fortaleza: Programa Regional de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, UFCE; 2006.

Mac Gregor JT, Heddle JA, Margolin BH, Ramel C, Salamone MF, Tice RR, Wild D. Guidelines for the conduct of micronucleus assays in mammalian bone marrow erythrocytes. *Mutation. Res.*, 1987; 189(2): 103-112.

Malerba I, Castoldi AF, Parent-Massin D, Gribaldo L. In vitro myelotoxicity of Propanil and 3,4-Dichloroaniline on murine and human CFU-E/BFU-E progenitors. *Toxicol. Sci.*, 2002; 69: 433-438.

Matheus MTG, Hetem S, Guimarães Neto OM, Silveira ZV. Efeito da ciclofosfamida sobre o desenvolvimento de germe dental do incisivo do camundongo. *Rev. Odont.*, 1990; 19: 41-49.

Michel G, Schwarze E. *Compendio de anatomia veterinaria: embriologia*. Tomo VI. Zaragoza: Editora Acribia; 1970. 350p.

Mikosz JE. Substâncias psicoativas e religião. *Cad. de Pesq. Interdisc. em Ci-s. Hum-s* 2006; 79: 2-24.

Mosquera JT. Yajé y hongos alucinógenos, aspectos relacionados com su toxicidad. *Av. enferm.*, 2005; 239(2): 92-102.

Moreira RRD, Santos LE, Varella SD, Varanda EA, Vilegas W. Avaliação da atividade mutagênica do extrato etanólico bruto de *Paepalanthus latipes* (Eriocaulaceae) e dos compostos flavonóidicos 7-metoxilados relacionados. *Rev. Bras. Farmacog.*, 2002; 12(1): 11-19.

Neelis KG, Dubbelmann JD, Luo QL, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of *Rhesus monkeys* prevent thrombocytopenia, accelerates platelet and red cell reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells. *Exp. Hematol.*, 1997; 25: 1084-1093.

Noden DM, Lahunta A. *Embriología de los animales domésticos: mecanismos de desarrollo y malformaciones*. Zaragoza: Editora Acribia; 1990. 399p.

Oliveira HAC, Silva HCM, Sampaio AH, Viana FA, Saker-Sampaio S. Determinação de histamina por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa em atum e sardinha enlatados. *Rev. Ciênc. Agron.*, 2004; 35: 179 - 188.

Perón AP, Canesin EA, Cardoso CMV. Potencial mutagênico das águas do Rio Pirapó (Apucarana, Paraná, Brasil) em células meristemáticas de raiz de *Allium cepa* L. *Rev. Bras. Bioci.*, 2009; 7(2): 155-159.

Pimentel Gomes R. *Fruticultura brasileira*. 13 ed. São Paulo: Nobel; 2007. 446p.

Rabello-Gay MN, Rodrigues MAR, Monteleone Neto R. *Mutatgênese, carcinogênese, teratogênese: critérios e métodos de avaliação*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 1991. 241p.

Ribeiro LR, Salvadori DMF, Marques EK. *Mutagênese ambiental*. Canoas: Editora Ulbra; 2003. 306p.

Sant'Ana Silva AS, Figueiredo RMF, Queiroz AJM, Lima EE. Avaliação da composição físico-químico da coroa-de-frade. *BioTerra*, 2005; 5(2): 1-8.

Santos VMR, Donnici CL, Dacosta JBN, Caixeiro JMR. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quim. Nova*, 2007; 30(1): 159-170.

Schmitta EMM, Jonasa R, Dekanta W, Stopper H. Genotoxic activity of four metabolites of the soy isoflavone daidzein. *Mutat. Res.*, 2003; 542: 43-48.

Silva AF, Oliveira RJ, Matuo R, Ribeiro LR, Mantovani MS. Efeitos do *agaricus blazei* na clastogenicidade induzida pela radiação ultravioleta em cultura de células CHO-K1. *Semina*, 2005; 6(2):131-140.

Souza VHE, Soares CHL, Cantagalli LB, Vicentini VEP. Utilização de testes citogenéticos para avaliação de mutagênese ambiental. *Arq. Apadec*, 2004; 8: 1179-1184.

Stopper H, Schmitt E, Kobras K. Genotoxicity of phytoestrogens. *Mutat. Res.*, 2005; 57:139-155.

Wilson JG. Environmental effects on intrauterine death in animals. In: Potter I, Hook EB (Eds.). *Human embryonic and fetal death*. New York: Academic Press; 1980. p.12-24.

Zappi D, Aona L. Cactaceae in Flora brasiliensis revisitada. [citado 2007 Jun 24]. Disponível em: <http://flora.cria.org.br> 24 jun. 2007.

Zambrano MA, Targa HJ, Rabello-Gay MN. Physiological saline solutions as a useful tool in micronucleous and metaphase slide preparation. *Stain Technology*, 1982; 57:48-49.

**ARTIGO 5**  
**(A ser submetido a Revista Brasileira de Farmácia /**  
**Brazilian Journal of Pharmacy – Anexo 5)**

**PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE *Rattus norvegicus* NO PRIMEIRO TERÇO DA GESTAÇÃO SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM CICLOFOSFAMIDA E EXTRATO DE *Cereus jamacaru* DC.**

**HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF *Rattus norvegicus* THE FIRST THIRD OF PREGNANCY SUBMITTED TO ACUTE TREATMENT WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND EXTRACT OF *Cereus jamacaru* DC.**

Júlio Brando Messias<sup>1\*</sup>; Leorik Pereira Silva<sup>1</sup>; Regina, Maria de Vasconcelos Silva<sup>1</sup>; Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo<sup>2</sup>; Inalda Maria de Oliveira<sup>3</sup>; Martha de Oliveira Guerra<sup>4</sup>; Ivone Antônia de Souza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biológicas - UPE; <sup>2</sup>Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - Fiocruz; <sup>3</sup>Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão - UFPE; <sup>4</sup>Centro de Biologia da Reprodução – UFJF;

<sup>5</sup>Departamento de Antibióticos - UFPE.

\*Autor para correspondência E-mail: [jb\\_messias@ibest.com.br](mailto:jb_messias@ibest.com.br)

**RESUMO:** O efeito do tratamento agudo com ciclofosfamida e do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. nos parâmetros hematológicos de ratas prenhas foi analisado na fase inicial da gestação. Foram utilizadas 18 ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) adultas com peso de  $\pm$  200g no 6º dia de gestação, distribuídas em três grupos: tratado com soro fisiológico (Grupo 1), tratado com dose única de 50mg/kg de ciclofosfamida (Grupo 2) e tratado com 500mg/kg de extrato metanólico de *C. jamacaru* DC. (Grupo 3). Após 24 horas de tratamento os animais foram anestesiados, imobilizados e coletado sangue por punção cardíaca para determinação dos parâmetros hematológicos. As diferenças entre os grupos foram determinadas através do teste ANOVA, seguido do teste Tukey ( $p < 0.05$ ). O tratamento com ciclofosfamida provocou diminuição significativa do número eritrócitos e leucócitos (neutrófilos e monócitos) periféricos no grupo tratado, com ciclofosfamida, além do aumento significativo dos linfócitos circulantes, diferente do ocorrido com o grupo tratado com extrato metanólico de *C. jamacaru* que não apresentou alteração nos parâmetros hematológicos. Pode-se concluir que o extrato não foi hematotóxico para as ratas gestantes no terço inicial da gestação, diferente da ciclofosfamida que causou redução da celularidade medular, sobre as linhagens eritróide e leucocitária.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Cereus jamacaru*, ciclofosfamida, hematologia, antineoplásico, rato.

**ABSTRACT:** The effect of acute treatment with cyclophosphamide and extract of *Cereus jamacaru* DC. in hematological parameters of pregnant rats was examined in early pregnancy. We used 18 adult Wistar rats, *Rattus norvegicus* weighing  $\pm$  200g with 6 days of pregnancy, divided into three groups: treated with saline (Group 1), treated with single dose of 50 mg / kg cyclophosphamide (Group 2) and treated with 500mg/kg of methanol extract of *C. jamacaru* DC. (Group 3). After 24 hours of treatment the animals were anesthetized, immobilized and blood collected by cardiac puncture for determination of hematologic parameters. Differences between groups were determined by ANOVA followed by Tukey test ( $p < 0.05$ ). Treatment with cyclophosphamide resulted in significant reduction in the number erythrocytes and leukocytes (neutrophils and monocytes) peripheral in the group treated with cyclophosphamide in addition to the significant increase in circulating lymphocytes, different to what happened with the group treated with methanol extract of *C. jamacaru* that no had change in blood parameters. It can be concluded that the extract was not haematotoxic to pregnant rats in the first third of pregnancy, different to the in cyclophosphamide that caused a reduction of marrow cellularity on the red cell and leukocyte lineages.

**KEYWORDS:** *Cereus jamacaru*, ciclofosfamida, hematology, antineoplastic, rat.

## INTRODUÇÃO

O tecido hematopoiético possui uma grande capacidade proliferativa, que pode ser alvo da ação tóxica de agentes externos (Yamaguchi et al., 1994; Goldstein, 1998). Dentre os fatores agressores do sistema hematopoiético pode-se citar os hidrocarbonetos aromáticos, as radiações ionizantes e os agrotóxicos (Ruiz et al. 1993; Jamra & Lorenzi, 1997), antibióticos (Cazarin, 2005), antineoplásicos (Malerba et al., 2002; Almeida et al., 2005; Fagundes et al., 2005), e toxinas microbianas (Neelis et al., 1997; Malerba et al., 2002).

O estudo dos efeitos adversos de xenobióticos sobre o sangue e a medula óssea é denominada hematotoxicidade sendo classificada em primária, quando o efeito tóxico afeta diretamente um ou mais componentes sangüíneos, ou secundária quando a ação tóxica ocorre como consequência de outra injúria tecidual ou de distúrbios sistêmicos (Bloom, 1997; Caniceiro et al., 2007).

A avaliação da integridade desse tecido é um parâmetro importante para o entendimento dos mecanismos envolvidos na alteração da produção de células sanguíneas, bem como das mudanças que podem impactar o sistema imunológico (Valadares, 2004).

A ciclofosfamida é uma droga citotóxica e imunossupressora utilizada em testes que avaliam a genotoxicidade e a mutagenicidade pela capacidade que possui em aumentar a frequência de células micronucleadas no sangue periférico e na medula óssea (Almeida Neto et al. 2005; Fagundes et al., 2005; Oliveira Júnior et al., 2005). O efeito da exposição aguda da ciclofosfamida foi testado por Canicero et al. (2007) em ratos jovens. Neste estudo verificaram que a hematotoxicidade caracterizou-se pela redução da celularidade periférica, na contagem relativa de eritrócitos e de leucócitos (neutrófilos e monócitos) com aumento do número de linfócitos.

*Cereus jamacaru* DC. é conhecido popularmente como mandacaru, mandacaru-de-boi, mandacaru-facheiro, mandacaru-de-faixa, cardeiro, jamacaru, jamaracurú, jumucurú, jumarucú, cumbeba e urumbeba (Zappi; Aona, 2007), sendo um vegetal extremamente rústico, que cresce nas caatingas arbóreas e em locais quase desprovidos de solos e se multiplica regularmente, cobrindo extensas áreas da caatinga (Lima, 1996), é utilizado principalmente na alimentação de ruminantes nos longos períodos de seca que ocorrem na região Nordeste (Cavalcanti; Resende, 2006). Os seus frutos servem de alimento para pássaros e animais silvestres da caatinga (Cavalcanti; Resende, 2007), e que apesar de insípido são bastante apreciados pela população (Barbosa, 1998), A raiz do mandacaru sob a forma de infuso ou decocto é utilizada no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios e hepáticos (Agra et al., 2007). As cascas do caule raspadas e curtidas em água, também são referidas para distúrbios renais (Albuquerque; Andrade, 2002) e no controle do colesterol alto (Magalhães, 2006), enquanto a polpa do caule, misturada ao açúcar, é usada no tratamento de úlceras estomacais (Agra et al., 2007). O objetivo deste trabalho foi avaliar a ação do tratamento agudo com ciclofosfamida e comparar com a ação do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. nos parâmetros hematológicos de ratas prenhas na fase inicial da gestação.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizadas ratas Wistar, *Rattus norvegicus Ibinus* adultas com peso de  $\pm 200$ g, provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pernambuco (Processo nº 23076.018858/2007-27).

Dezoito fêmeas distribuídas em três grupos ( $n = 06/\text{grupo}$ ) foram tratadas por gavagem no 6º dia de gestação com por via oral: dose única de 50 mg/kg de ciclofosfamida (G1), 500 mg/kg de extrato metanólico de *Cereus jamaçaru* DC. (G2), e soro fisiológico (G3). Transcorridas 24 horas e após jejum prévio de 12 horas os animais foram anestesiados com Cloridrato de Ketamina/Cloridrato de Xilazina (Vetbrands®), administrados por via intramuscular (1:1), imobilizados, e coletado o sangue por punção cardíaca. O sangue foi acondicionado em tubo com anticoagulante HB (Laborlab®) para determinação dos parâmetros hematológicos.

### Análise hematológica

Os valores para os eritrócitos, a hemoglobina, o hematócrito, os índices hematimétricos, os leucócitos (contagem total, relativa e absoluta) e as plaquetas foram determinados segundo Messias et al. (2009), utilizando o analisador automático Sysmex XT 1800i (Roche®). A contagem diferencial dos leucócitos foi reavaliada sobre extensões sanguíneas coradas com panótico rápido, onde 100 células foram analisadas para cada animal.

### Análise Estatística

Os valores foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.). As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA – one way), seguida, quando detectada diferença, pelo teste de TUKEY. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre  $\geq 5\%$ . As análises foram realizadas através do programa STATISTICA versão 7.0.

## RESULTADOS

De acordo com Swenson (1988) e Jain (1993), a avaliação hematológica representa uma importante área de estudo sobre o estado de saúde dos animais, sendo o hemograma capaz de auxiliar o diagnóstico e o prognóstico de diversas enfermidades. O resultado da exposição aguda com ciclofosfamida (50mg/kg) em ratas prenhas e com extrato metanólico de *C. jamacaru* DC. podem ser observados na Tabela 1. O tratamento com a ciclofosfamida provocou diminuição significativa da celularidade medular, com redução do número hemácias e leucócitos (neutrófilos e monócitos) periféricos no grupo tratado, além do aumento significativo do percentual dos linfócitos circulantes, enquanto o tratamento com extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. não interferiu no quadro hematológico dos animais tratados.

**TABELA 1. Efeito da Ciclofosfamida (50mg/kg) e do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. (500mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros hematológicos em ratas Wistar adultas no primeiro terço da gestação**

Parâmetros	Normalidade <sup>1</sup>	Controle	Ciclofosfamida	EBM de <i>Cereus jamacaru</i> DC.
Eritrócitos (10 <sup>6</sup> /μL)	7.0 – 10.0	7.2 ± 0.18a	6.4 ± 0.15b	6.7 ± 0.3a
Hemoglobina (g/dl)	11.0 – 18.0	12.9 ± 0.43a	13.4 ± 0.19a	13.5 ± 0.6a
Hematócrito (%)	36.0 – 48.0	40.1 ± 1.24a	38.4 ± 1.16b	38.4 ± 0.2a
VCM (fL)	48.0 – 51.4	56.0 ± 1.64a	60.0 ± 1.32a	57.3 ± 2.3a
HCM (pg)	15.7-18.0	17.9 ± 0.32a	20.8 ± 0.34a	20.1 ± 0.1b
CHCM (g/dL)	30.6 – 37.5	32.2 ± 0.78a	34.7 ± 0.55ab	35.1 ± 1.5b
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μL)	6.0 – 17.0	5.8 ± 0.48a	2.8 ± 0.11b	5.9 ± 0.11ac
Neutrófilos (%)	9.0 – 34.0	33.8 ± 1.24a	20.7 ± 2.03b	32.0 ± 2.03a,c
Eosinófilos (%)	0 – 6.0	1.8 ± 0.52a	1.0 ± 0.28a	1.0 ± 0.31a
Basófilos (%)	0 – 1.5	0.5 ± 0.24a	0.3 ± 0.23a	0.2 ± 0.20a
Linfócitos (%)	65.0 – 85.0	59.8 ± 1.30a	76.8 ± 2.07b	60.8 ± 4.0b,c
Monócitos (%)	0 – 5.0	4.0 ± 0.40a	1.2 ± 0.34a	4.0 ± 0.94a
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	5.0 – 13.0	6.5 ± 0.28a	6.4 ± 0.12a	6.9 ± 0.31a

Os valores representam a média ± e.p.m. de 6 animais obtidos em aparelho Sysmex XT 1800i (Roche ®). VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. A contagem diferencial dos leucócitos foi reavaliada sobre extensões sanguíneas coradas com panótico rápido, onde 100 células foram analisadas para cada animal. <sup>1</sup>Normalidade – Harkness; Wagner (1993). Letras diferentes na mesma linha apresentam diferenças significativas em relação ao grupo controle, teste ANOVA (one way) seguido de teste de Tukey, (p < 0,05).

## DISCUSSÃO

Ao analisarmos os parâmetros hematológicos observamos que a administração por via oral nos animais tratados com o extrato metanólico do vegetal não apresentou alteração significativa, embora flutuações na contagem diferencial de HCM, CHCM e linfócitos tenham sido registrados. Diferente do verificado para a ciclofosfamida que apresentou alterações em vários parâmetros em relação ao grupo controle (Tabela 1).

A ciclofosfamida é um a fosforamida mostarda (Santos et al., 2007) que causa depleção total da medula. Agentes externos podem comprometer as células blásticas da medula, reduzindo a sua população, provocando alterações estruturais e/ou citogenética tendo conseqüência à diminuição na produção celular e/ou o surgimento de linhagens de células anormais (Ruiz et al., 1993; Jamra & Lorenzi, 1997). Antineoplásicos podem destruir rapidamente os progenitores da medula óssea em divisão e uma única dose aguda pode resultar em neutropenia ou trombocitopenia dentro de 4 a 20 dias após a exposição (Neelis et al., 1997; Malerba et al., 2002).

A hematotoxicidade provocada pelo tratamento agudo com ciclofosfamida em ratas prenhas caracterizou-se pela redução da celularidade periférica, na contagem relativa de eritrócitos e de leucócitos (neutrófilos e monócitos), enquanto os valores apresentados para eritrócitos e leucócitos estiveram dentro da faixa de normalidade no grupo controle e no grupo tratado com 500 mg/kg de extrato da planta (Harkness & Wagner, 1993; Dantas et al., 2006; Cubas et al., 2007). A ciclofosfamida provocou diminuição do número de neutrófilos e de monócitos acarretou o aumento dos linfócitos periféricos sem provocar linfocitose, diferente do observado para o extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC., que não comprometeu a linhagem leucocitária. De acordo com Dantas et al. (2006) fatores como idade, dieta, manuseio, ambiente, sexo, linhagem e genótipo podem interferir nos parâmetros fisiológicos dos animais de laboratório, e dependendo das condições a que são submetidos, podem sofrer influência de vários fatores ecológicos, característicos de cada meio ambiente (Dantas et al., 2006). Os resultados encontrados neste estudo para a ciclofosfamida em relação aos eritrócitos, neutrófilos e linfócitos foram semelhantes, e corroboram ao descrito por Caniceiro et al. (2007), ou seja, a droga afeta a celularidade medular independente da idade ou ciclo biológico dos ratos. O extrato de *Cereus jamacaru* DC. com o tratamento utilizado não interferiu na celularidade medular para as ratas prenhas no primeiro terço da gestação.

## CONCLUSÃO

O tratamento com ciclofosfamida foi hematotóxica para as ratas prenhas no terço inicial da gestação, caracterizou redução da celularidade medular, sobre as linhagens eritróide e leucocitária (neutrófilo e monócito). O extrato de metanólico *Cereus jamacaru* DC. não interferiu na celularidade medular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRA, M.F.; BARACHO, G.S.; BASÍLIO, I.J.D.; NURIT, K.; COELHO, V.P. & BARBOSA, D.A. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. **Oecol Bras.** 11(3): 323-330, 2007.

ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L. & LOPES, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova.** 28(1): 118-129, 2005.

ALMEIDA NETO, J.X.; MEDEIROS, F.P.M.; MELO, A.J.; SILVA, J.C. & DANTAS, J.D. Avaliação do efeito mutagênico da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill) através do Teste de Micronúcleos em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar) in vivo. **BioTerra.** 5(2): sp, 2005.

BARBOSA, H.P. **Tabela da composição de Alimentos do Estado da Paraíba Setor Agropecuário.** 2ed. Paraíba: FAPEP-UFPB, 1998. 221p.

BIRGEL, E.H. Hematologia clínica veterinária. *In:* BIRGEL, E. H. & BENESI, F. J. **Patologia clínica veterinária.** 2 ed. São Paulo: Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, 1982, p.2-34.

BLOOM, J.C. Introduction to Hematotoxicology. *In:* SIPES, G.; MCQUEEN, C.A. & GANDOLFI, A. J. (Orgs.). **Comprehensive Toxicology: toxicology of the Hematopoietic System.** HarDC.Over, 1997, v. 4, p.1-10.

- CANICEIRO, B.D.; SOUZA, D.P.M.; LATORRE, A.O. & GÓRNIK, S.L. Hematotoxicidade induzida por tratamento agudo com ciclofosfamida em ratos jovens. *In: XVI SEMANA CIENTÍFICA*, 1, 2007, São Paulo. Anais. São Paulo: Departamento de Patologia, 2007, 117-118.
- CAVALCANTI, N.B. & RESENDE, G.M. Consumo do mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.) por caprinos na época da seca no semi-árido de Pernambuco. *Caatinga*. 19(4): 402-408, 2006.
- CAVALCANTI, N.B. & RESENDE, G.M. Efeito de diferentes substratos no desenvolvimento de mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.), facheiro (*Pilosocereus pachycladus* Ritter), Xiquexique (*Pilosocereus gounellei* (A. Webw. Ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl.) e coroa-de-frade (*Melocactus bahiensis* Britton & Rose). *Caatinga*. 20(1): 28-35, 2007.
- CAZARIN, G. **Doenças hematológicas e ambiente: estudo do registro de condições de risco em serviço especializado**. 2005. 158p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - CPqAM/FIOCRUZ/MS. Recife.
- CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R. & CATÃO-DIAS, J.L. (Orgs.) **Tratado de animais selvagens medicina veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 1354p.
- DANTAS, J.A.; AMBIEL, C.R.; CUMAN, R.K.N.; BARONI, S. & BERSANI-AMADO, C.A. Valores de referência de alguns parâmetros fisiológicos de ratos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Estado do Paraná. *Health Sciences*. 28(2): 165-170, 2006.
- FAGUNDES, F.A.; OLIVEIRA, L.B.; CUNHA, L.C. & VALADARES, M.C. *Annona coriacea* induz efeito genotóxico em camundongos. *R.E.F.* 2(1): 24-29, 2005.
- GOLDSTEIN, B.D. Haematopoietic and Lymphatic System. *In: International Labour Office (ILO). Encyclopaedia of occupational health and safety*. 4 ed. Geneva: ILO, 1998, v. 1, pt. 1, cap. 1, p. 12-19.

- HARKNESS, S.E. & WAGNER, J.E. **Biologia e clínica de coelhos e roedores**. 3 ed. São Paulo: Roca, 1993. 238 p.
- GUEST, I. & UETRECHT, J. Drugs toxic to the bone marrow that target the stromal cells. **International Immunopharmacology**. 46: 103-112, 2000.
- JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.
- LIMA, J.L.S. **Plantas forrageiras das caatingas - uso e potencialidades**, EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW, 1996. 44p.
- JAMRA, M. & LORENZI, T.F. Sistema hematopoiético. *In*: PORTO, C. **Semiologia médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p. 763-787.
- LIMA, J.L.S. **Plantas forrageiras das caatingas: uso e potencialidades**. EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW, 1996, 44p.
- MADELLA, D.A.; RODRIGUES NETO, E.J.; FELISBERTO, M.E. & SOUZA, C.E. Valores hematológicos de capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) Rodentia: Hydrochoeridae de vida livre na região de Campinas – SP. **Ciência Rural**. 36(4): 1321-1324, 2006.
- MALERBA, I.; CASTOLDI, A.F.; PARENT-MASSIN, D. & GRIBALDO, L. In vitro myelotoxicity of Propanil and 3,4-Dichloroaniline on murine and human CFU-E/BFU-E progenitors. **Toxicological Sciences**. 69: 433-438, 2002.
- MELLO, M.H. **N-acetilcisteína e dapsona: avaliação da toxicidade hematológica e bioquímica em ratos Wistar**. 2005, 103p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) - Programa de Pós-Graduação em Toxicologia, Universidade de São Paulo. São Paulo.
- MESSIAS, J.B.; CARACIOLO, M.C.M.; OLIVEIRA, I.M.; MONTARROYOS, U.R.; GUERRA, M.O. & SOUZA, I. A. Parâmetros hematológicos de *Rattus norvegicus* obtidos

- através de método automatizado e não automatizado. **Medicina Veterinária**. 3(2): 1-8, 2009.
- NEELIS, K.G.; DUBBELMANN, J.D.; LUO, Q.L.; THOMAS, G.R.; EATON, D.L. & WAGEMAKER, G. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of Rhesus monkeys prevent thrombocytopenia, accelerates platelet and red cell reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells. **Experimental Hematology**. 25: 1084–1093, 1997.
- OLIVEIRA JÚNIOR, L.M.; GUERRA, M.T.; VIEIRA, M.S. & VALADARES, M.C. Investigação do potencial mutagênico da grandisina. **R.E.F.**, suplemento, 4(2): 82-84, 2007.
- RUIZ, M.A.; VASSALO, J.; SOUZA, C.A. Alterações hematológicas em pacientes expostos cronicamente ao benzeno. **Rev.Saúde Públ.** 27(2): 145-151, 1993.
- SANTOS, V.M.R.; DONNICI, C.L.; DACOSTA, J.B.N. & CAIXEIRO, J.M.R. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Quím Nova**. 30(1): 159-170, 2007
- SWENSON, M.J. Propriedades fisiológicas e constituintes celulares e químicos do sangue. In:\_\_\_\_\_. **Fisiologia dos animais domésticos**. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1988. 856p.
- YAMAGUCHI, F.; FURUHAMA, K.; MIYAMOTO, M.; SAGARA-ISHIJIMA, N. & TAKAYAMA, S. Application of hematopoietic progenitor assays for the estimation of hematotoxicity in rats. **J. Pharmacol Toxicol Methods**. 31(2): 71-77, 1994.
- VALADARES, M.C. O uso de cultura clonal de precursores hematopoiéticos na investigação do potencial mielossupressivo de novas substâncias. **R.E.F.** 1(1): 34-51, 2004.

ZAPPI D. & AONA L. **Cactaceae in flora brasiliensis revisitada.** <http://flora.cria.org.br>,  
acessado em junho de 2007.

**ARTIGO 6**  
**(Submetido à Revista Brasileira de Farmacognosia / Brazilian Journal of  
Pharmacognosy, aceito para publicação em 24/08/2009 – Anexo 1)**

## **Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratas no segundo terço da gestação submetidas à ação do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC.**

Júlio B. Messias<sup>1\*</sup>, Mércia C.M. Caraciolo<sup>2</sup>, Inalda M. de Oliveira<sup>3</sup>, Ulisses R. Montarroyos<sup>4</sup>,  
Isla V.G.A. Bastos<sup>5</sup>, Martha de O. Guerra<sup>6</sup>, Ivone A. Souza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, 52210-220, Recife, PE, Brasil.*

<sup>2</sup>*Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, Av. Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brasil.*

<sup>3</sup>*Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão, UFPE, Rua do Alto do Reservatório, sn. Bela Vista, CEP: 55608-680, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.*

<sup>4</sup>*Faculdade Maurício de Nassau, Rua Fernando Lopes, 778, Graças, 52011-220, Recife, PE, Brasil.*

<sup>5</sup>*Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brasil.*

<sup>6</sup>*Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, C.P. 328, 36001-970, Juiz de Fora, MG, Brasil.*

**RESUMO:** Efeitos da administração oral do extrato metanólico (EM) de *Cereus jamacaru* DC. foram investigados sobre os parâmetros hematológicos e bioquímicos em ratas Wistar adultas prenhas. Vinte ratas (n = 05/grupo) foram tratadas durante 4 dias consecutivos com EM por via oral nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg de peso e, em seguida, determinados os perfis bioquímico e hematológico. Os resultados mostraram que durante o período do tratamento não foram observados efeitos nocivos ou óbitos. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos não foram modificados pela administração oral do EM, excetuando-se o aumento significativo de 45,7% e de 41,9% para ALT (alanina transferase) nas doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg além do aumento significativo, respectivo de 48,2%, 39,8% e 41,8% para AST (aspartato aminotransferase). Em relação aos valores hematológicos, registrou-se flutuação dentro dos valores de referência na contagem diferencial de hemoglobina, de neutrófilo e de linfócito. Dessa forma, a administração do extrato metanólico não apresentou reações tóxicas sobre a maioria dos parâmetros hematológicos e bioquímicos estudados em ratas Wistar adultas grávidas. Entretanto, o aumento dos níveis séricos de AST e ALT em doses elevadas sugere sobrecarga hepática e devem ser investigadas em maiores detalhes.

**Unitermos:** *Cereus jamacaru*, mandacaru, embriogênese, hematologia, bioquímica.

**ABSTRACT:** “Evaluation hematological and biochemical parameters of rats in the second thirds of the gestation submitted to the action of the methanol extract of *Cereus jamacaru* DC.”. The effects of oral administration of methanol extract (ME) prepared from stems of *Cereus jamacaru* DC. were investigated on the biochemical and hematological parameters in pregnant adult Wistar rats. Twenty rats (n = 05/group) have been treated orally for 4 consecutive days with ME in doses of 100, 250 and 500 mg/Kg weight, and then, it was determined the biochemical and hematological profiles. The results showed that during the period of treatment there was no signs of toxicity or death. The hematological and biochemical parameters were not modified by oral administration of ME, except for a significant increase of 45.7 % and 41.9 % for alanine transaminase (ALT) in doses of 250 mg/kg and 500 mg/kg in addition to the significant increase, of to 48.2 %, 39.8 % and 41.8 % for aspartate transaminase (AST). In hematology, it was registered a fluctuation within the reference values of hemoglobin in the differential count of neutrophil and lymphocyte. In this way the administration of methanol extract does not produce toxic effects or alters the majority of biochemical and hematological studies in pregnant adult Wistar rats. However, the increase of serum ALT and AST in high doses suggests a liver overload, which must be investigated in more detail.

**Keywords:** *Cereus jamacaru*, mandacaru, embryogenesis, hematology, biochemistry.

## INTRODUÇÃO

*Cereus jamacaru* DE CANDOLLE é conhecido popularmente como mandacaru, mandacaru-de-boi, mandacaru-facheiro, mandacaru-de-faixa, cardeiro, jamacaru, jamaracurú, jumucurú, jumarucú, cumbeba e urumbeba (Zappi; Aona, 2007), tendo como sinonímia científica *C. glaucus* Salm-Dyck, *C. laetevirens* Salm-Dick, *C. lividus* Pfeiffer, *Cactus jamacaru* Kostelezky, *Piptanthocereus jamacaru* Riccobono, *P. jamacaru cyaneus* Riccobono e *P. jamacaru glaucus* Riccobono (Britton & Rose, 1937).

É um vegetal extremamente rústico, cresce nas catingueiras arbóreas e em locais quase desprovidos de solos e se multiplica regularmente, cobrindo extensas áreas da caatinga (Lima, 1996), sendo um vegetal comum em praticamente todo o nordeste brasileiro, ocorrendo nos estados da Bahia, Maranhão, Pernambuco, Sergipe e também em Minas Gerais (Zappi & Aona, 2007).

O mandacaru é utilizado principalmente na alimentação de ruminantes nos longos períodos de seca (Cavalcanti & Resende, 2006). Os seus frutos servem de alimento para pássaros e animais silvestres da caatinga (Cavalcanti & Resende, 2007), e que apesar de insípido são bastante apreciados pela população (Barbosa, 1998), sendo inclusive uma alternativa para a fabricação de vinho (Almeida et al., 2006). A sua polpa, de acordo com Pimentel Gomes (2007) é doce e comestível, e a semelhança de outras cactáceas pode ser utilizada na alimentação humana (Salema, 1966; Albuquerque & Andrade, 2002; Silva et al., 2005).

A raiz do mandacaru sob a forma de infuso ou decocto é utilizada no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios e hepáticos (Agra et al., 2007). As cascas do caule raspadas e curtidas em água, também são referidas para distúrbios renais (Albuquerque; Andrade, 2002) e no controle do colesterol alto (Magalhães, 2006), enquanto a polpa do caule, misturada ao açúcar, é usada no tratamento de úlceras estomacais (Agra et al., 2007). Outras indicações populares para o uso da casca e do caule do mandacaru são para o combate à sífilis, e doenças vertebrais (Andrade et al., 2006 a e b), como laxativo (Motta, 2003), como antiescorbútico, vermífugo, cicatrizante, antitumoral de origem glandular, cardiotônico (Correa, 1969), febrífugo (Lima, 1996) e como antiinflamatório (Gomes, 1972).

No estudo da toxicidade aguda foi verificado que o extrato bruto de *C. jamacaru* DC. não apresentou ação cumulativa; em doses menores produziu efeito estimulante no sistema nervoso central, enquanto doses mais elevadas apresentaram efeitos depressores (Souza et al., 2000). O extrato hidroetanólico do vegetal apresentou inibição tumoral evidente sobre tumores induzidos em camundongos (Sarcoma 180), contudo, se faz necessários estudos farmacológicos mais aprofundados para avaliar a potencialidade desse vegetal (Souza et al., 2001). Silveira et al. (2006) verificaram que em concentrações de 25, 50 e 100 mg/kg o extrato etanólico de *Cereus jamacaru* DC. não provocou nenhuma alteração hematológica quando administrado nos quatro primeiros dias da gestação.

De acordo com Davet et al. (2009) os componentes principais do vegetal são duas aminas as tiramina e a N-metiltiramina, sendo estes considerados marcadores da espécie. Além dessas aminas cita ainda a presença da hordenina e tirosina. A tiramina é o primeiro alcalóide derivado da tirosina, sendo formada por descarboxilação simples (Mann, 1987), enquanto a hordenina é resultante da metilação da tiramina. Todas essas aminas são

alcalóides encontrados em diversos alimentos como abacate, laranja, banana, repolho (Vieira, 2006).

O objetivo desse trabalho foi avaliar a toxicidade e alguns parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos de ratas grávidas sob ação de diferentes doses do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. no período da organogênese.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Material botânico**

Para a realização do estudo, foram utilizados exemplares de *C. jamacaru* DC., coletados no município de Igarassú, Recife, Pernambuco, em março de 2007. O material botânico foi depositado no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Botânica, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, sob registro 43010.

O extrato do material botânico foi obtido a partir da maceração da parte interna do caule. Os exemplares foram lavados, cortados, e triturados em álcool metílico, em seguida o material foi filtrado e concentrado em rota-evaporador para eliminação do solvente orgânico (calor de 45°C, com pressão reduzida) para obtenção do extrato metanólico bruto.

### **Animais**

Foram utilizadas ratas Wistar, *Rattus norvegicus* var. *albinus* com peso de  $\pm 200,0$  g, provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura ( $23 \pm 2$  °C). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pernambuco (Processo nº23076.018858/2007-27).

Vinte fêmeas correspondendo a quatro grupos ( $n = 05/\text{grupo}$ ), foram tratadas durante 4 dias consecutivos, com administração por gavage, do extrato metanólico de *C. jamacaru* DC. nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg (grupos tratados) e soro fisiológico (grupo controle), durante o terço médio da gestação, ou seja, os animais receberam as doses nos dias 8, 9, 10 e 11 após a fertilização. Durante a gestação todas as fêmeas foram avaliadas de acordo com os sinais clínicos de toxicidade e tiveram a sua massa corpórea registrada. No 15º dia foram anestesiadas com uma mistura de Ketamina (85 mg/kg) e

Xilazina (3 mg/kg), de acordo com Ferro (2007), para a coleta do sangue por punção cardíaca. As doses de *C.jamacaru* DC. administradas foram calculadas tendo como base a  $DL_{50} = 5000$  mg/kg.

O sangue foi acondicionado em dois tipos de tubo: um com anticoagulante (EDTA) BD (Vacutainer®) para determinação dos parâmetros hematológicos, e o outro, sem anticoagulante BD (Vacutainer®) para avaliação dos parâmetros bioquímicos (Silva et al., 2005).

### **Avaliação da toxicidade**

A toxicidade foi avaliada de acordo com Borges et al. (2005), através de observação dos sinais clínicos nos animais - abortamento, diarreia, piloereção, taquicardia, perda de peso e óbito, após a administração do extrato metanólico durante o período do tratamento.

### **Análise bioquímica**

Os parâmetros glicose, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (AST), colesterol total, triglicerídeos, fosfatase alcalina, bilirrubinas (total e direta), proteína total e frações (albumina e globulina) foram obtidos no aparelho analisador bioquímico Modular Analytic P (Roche®) com sistemas comerciais do mesmo fabricante (Silva et al., 2005B).

### **Análise hematológica**

Os valores para os eritrócitos, a hemoglobina, o hematócrito, os índices hematimétricos, os leucócitos (contagem total, relativa e absoluta) e as plaquetas foram determinados segundo Silva et al. (2005) utilizando-se o analisador automático Sysmex XT 1800i (Roche®). A contagem diferencial dos leucócitos foi reavaliada sobre extensões sanguíneas coradas com coloração panótico rápido (Newprov®), onde 100 células foram analisadas para cada experimento.

### **Análise estatística**

Os valores foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.). As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA – one way), seguida, quando detectada diferença, pelo teste de Bonferroni. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre  $\geq$  a 5 %.

## RESULTADOS

Durante o tratamento, não foram observados reações comportamentais de toxicidade e nenhum óbito foi registrado. O tratamento durante a fase da gestação, estudada de forma geral não induziu modificações no perfil bioquímico, uma vez que os parâmetros mantiveram-se dentro da faixa de referência (Harkness; Wagner, 1993; Cubas; Silva; Catão-Dias, 2007), como para os valores observados no grupo controle. Entretanto foi verificado que os grupos tratados com doses mais elevadas apresentaram aumento significativo em 45,7 % e 41,9 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 5$ ) assim como, a AST que aumentaram, respectivamente, em 48,2 %, 39,8 % e 41,8 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 5$ ), nos diferentes grupos tratados em relação ao grupo controle (Tabela 1).

Ao se analisar os parâmetros hematológicos observou-se que a administração por via oral nos animais tratados com o extrato metanólico não apresentou alteração significativa (Tabela 2), embora flutuações na contagem diferencial de hemoglobina, de neutrófilos e de linfócitos tenham sido registrados.

**TABELA 1. Efeito do extrato metanólico de *Cereus jamaclaru* DC. (100, 250 e 500 mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros bioquímicos em ratas Wistar adultas, tratadas no terço médio da gestação**

Parâmetros	Normalidade 1	Normalidade 2	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Glicose (mg/dL)	50.0 – 135.0	50.0 – 135.0	127.4 ± 12.13	130.8 ± 5.16	131.4 ± 19.97	130.2 ± 22.56
Uréia (mg/dL)	15.0 – 21.0	15.0 – 54.0	45.8 ± 9.47	40.4 ± 27.89	51 ± 10.67	47.6 ± 13.31
Creatinina (mg/dL)	0.2 – 0.8	0.2 – 0.8	0.42 ± 0.10	0.47 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.51 ± 0.04
AST (U/L)	----	39.0 – 92.0	93.7 ± 4.92	138.84 ± 5.74*	130.96 ± 6.32*	132,86 ± 9.44*
ALT (U/L)	----	17.0 – 50.0	49.9 ± 5.0	60.94 ± 5.25	72.7 ± 6.26*	70.8 ± 8.77*
Colesterol total (mg/dL)	40.0 – 130.0	40.0 – 130.0	70.8 ± 15.67	83.8 ± 15.06	81.6 ± 13.25	77.6 ± 18.90
Triglicerídeos (mg/dL)	26.0 – 145.0	26.0 – 145.0	78.8 ± 13.4	91.4 ± 7.43	89.4 ± 5.72	90.2 ± 5.40
Fosfatase alcalina (U/L)	----	39.0 – 216.0	120.2 ± 19.84	124.6 ± 7.16	104.6 ± 11.28	114.6 ± 10.14
Bilirrubina total (mg/dL)	0.20 – 0.55	0.20 – 0.55	0.30 ± 0.05	0.39 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.25 ± 0.30
Proteínas totais (g/dL)	5,6 – 7,6	5,6 – 7,6	6.5 ± 0.54	6.17 ± 0.41	6.41 ± 0.95	6.50 ± 0.64
Albumina (g/dL)	3,8 – 4,8	3,3 – 4,9	4.1 ± 0.35	4.00 ± 0.31	3.9 ± 0.59	3.94 ± 0.40
Globulina (g/dL)	1,8 – 3,0	1,3 – 3,9	2.9 ± 0.27	2.14 ± 0.15	2.45 ± 0.46	2.59 ± 0.51

Os valores representam a média ± e.p.m. de 5 dosagens obtidos em analisador bioquímico Modular Analytic P (Roche®) com sistemas comerciais do mesmo fabricante. AST: Aspartato Amino Transferase, ALT: Alanino Amino Transferase.

Normalidade 1 – Harkness; Wagner (1993).

Normalidade 2 – Cubas; Silva; Catão-Dias (2007).

\*Estatisticamente diferente do grupo controle (Teste ANOVA – oneway, seguido de Teste de Bonferroni, p < 0,05).

**Tabela 2. Efeito do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. (100, 250 e 500 mg/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros hematológicos em ratas Wistar adultas, tratadas no terço médio da gestação**

Parâmetros	Normalidade 1	Normalidade 2	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Eritrócitos (10 <sup>6</sup> /μL)	7.0 – 10.0	5.4 – 10.0	6.47 ± 0.57	6.26 ± 0.40	5.89 ± 0.53	5.88 ± 0.24
Hemoglobina (g/dL)	11.0 – 18.0	11.0 – 18.0	12.5 ± 0.89	12.32 ± 0.38	11.46 ± 0.61*	11.44 ± 0.30*
Hematócrito (%)	36.0 – 48.0	35.0 – 49.0	39.18 ± 3.43	38.92 ± 1.67	36.5 ± 2.63	37.88 ± 0.40
VCM (fL)	48.0 – 51.4	49 – 64	60.58 ± 1.80	62.2 ± 0.64	62.02 ± 1.48	65.56 ± 3.04
HCM (pg)	15.7-18.0	18 – 20.4	19.34 ± 0.74	19.52 ± 0.46	19.5 ± 0.81	19.5 ± 0.71
CHCM (g/dL)	30.6 – 37.5	31.4 – 36.6	31.93 ± 0.96	31.4 ± 0.46	31.44 ± 0.82	30.2 ± 1.01
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μL)	6.0 – 17.0	4.0 – 17.0	4.63 ± 1.03	4.23 ± 0.14	4.20 ± 0.22	4.40 ± 0.74
Neutrófilos (%)	9.0 – 34.0	9.0 – 50.0	24.6 ± 8.38	26.8 ± 3.83	33.4 ± 0.89*	31 ± 1.87
Eosinófilos (%)	0 – 6.0	0 – 6.0	1.0 ± 0.71	0.8 ± 0.45	1.0 ± 0.71	0.6 ± 0.55
Basófilos (%)	0 – 1.5	0 – 1.5	0.2 ± 0.45	0.2 ± 0.45	0.4 ± 0.55	0.2 ± 0.45
Linfócitos (%)	65.0 – 85.0	50.0 – 85.0	70.4 ± 8.29	69.4 ± 5.32	60.2 ± 4.08*	65.0 ± 3.53
Monócitos (%)	0 – 5.0	0 – 5.0	3.8 ± 2.77	2.8 ± 2.68	5.0 ± 3.45	3.2 ± 2.58
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	5.0 – 13.0	4.5 – 8.85	7.43 ± 2.64	6.78 ± 0.48	6.80 ± 0.26	7.63 ± 0.97

Os valores representam a média ± e.p.m. de 5 animais obtidos em aparelho Sysmex XT 1800i (Roche ®). VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. A contagem diferencial dos leucócitos foi reavaliada sobre extensões sanguíneas coradas com panótico rápido, onde 100 células foram analisadas para cada animal. Normalidade 1 – Harkness; Wagner (1993).

Normalidade 2 – Cubas; Silva; Catão-Dias (2007).

\*Estatisticamente diferente do grupo controle (Teste ANOVA - oneway) seguido de Teste de Bonferroni, p < 0,05).

## DISCUSSÃO

A avaliação hematológica representa uma importante área de estudo sobre o estado de saúde dos animais. O hemograma e a análise bioquímica do sangue podem auxiliar o diagnóstico e o prognóstico de diversas enfermidades (Swenson, 1988; Jain, 1993).

Nos resultados analisados verificou-se que a administração oral durante 4 dias do extrato metanólico de *C. jamacaru* não produziu reações comportamentais em ratas Wistar adultas gestantes, uma vez que durante o tratamento, nenhum sinal clínico visível de toxicidade foi observado.

O perfil hematológico e bioquímico das fêmeas gestantes esteve dentro dos valores de referência (Harkness; Wagner, 1993; Cubas et al., 2007), havendo, contudo, exceções para a AST e ALT.

As alterações na concentração das enzimas aminotransferases séricas (ALT e AST) e da fosfatase alcalina (FA) são importantes indicadores de lesões nas células hepáticas (Motta, 2003; Milinkovic-tur et al., 2005) e de acordo com Moncorvo et al. (1998) a dosagem da concentração das enzimas ALT, AST, FA e da Gama Glutamil Transferase (GGT) permitem averiguar a presença de alterações da permeabilidade dos hepatócitos pela elevação de ALT e AST, assim como de desordens colestáticas pela elevação de FA e GGT.

Os níveis plasmáticos de ALT e AST foram estatisticamente diferentes em comparação ao do grupo controle (Tabela 1) e divergiu tanto dos valores citados por Cubas et al. (2007), quanto dos apresentados por Dantas et al. (2006), nestes a AST e a ALT variaram entre 69,3 a 92,7 U/L e 38,7 a 63,3 U/L, respectivamente. Segundo Motta (2003) estes dados fornecem indícios de alterações na função hepática, uma vez que a AST e ALT são enzimas presentes em altas concentrações no músculo, fígado e cérebro, e a elevação da sua atividade no sangue pode indicar necrose ou moléstia, especialmente nesses tecidos. A ALT é encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito, enquanto 80 % da AST encontra-se presente na mitocôndria. Assim, as alterações dos valores séricos dessas enzimas auxiliam no diagnóstico e no prognóstico de doenças hepáticas. Em danos hepatocelulares leves a forma predominante no soro é a citoplasmática, enquanto em lesões graves há liberação da enzima mitocondrial, elevando a relação AST/ALT (Motta, 2003). Dessa forma, os valores das aminotransferases são úteis para monitorizar a evolução da hepatopatia parenquimal aguda ou crônica. O aumento nos

níveis de AST e ALT nos animais tratados com as diferentes doses (100, 250 e 500 mg/kg) pode indicar um aumento na hepatotoxicidade induzido pelo extrato de *C. jamacaru*, apesar de nenhuma evidência adversa tenha sido observada durante o tratamento com animais.

É importante, lembrar que várias aminas biogênicas como a serotonina, a histamina e a tiramina desempenham importantes funções fisiológicas no homem e em outros animais, atuando como hormônios no sistema nervoso e nos processos de digestão e de síntese protéica. Devido à integração das aminas biogênicas no metabolismo humano, existem mecanismos para seu controle e degradação; esta última envolve diferentes rotas como desaminação oxidativa com monoamina oxidases (Ten Brink et al., 1990; Peters; Kunz, 1995; Oliveira et al., 2004).

A tiramina, N-metiltiramina e hordenina são aminas bioativas que, quando ingeridas em grandes quantidades podem provocar efeitos tóxicos, como as enxaquecas, crises hipertensivas e taquicardias, provocadas pela tiramina quando ingerida em grande quantidade (Oliveira et al., 2004; Mosquera, 2005). Estes efeitos podem ser potencializados em indivíduos com comprometimento no sistema das monoamina-oxidases (MAO A e MAO B).

Acreditamos que aminas farmacologicamente ativas de origem vegetal devam ser estudadas, uma vez que dependendo da quantidade presente podem vir a representar um risco à saúde devido à possibilidade de desencadear sintomas de intoxicação que podem inclusive comprometer diversos órgãos, o que provavelmente não é o caso de *C. jamacaru* DC., por não existir na literatura vigente relatos de intoxicação alimentar animal e/ou humana através de consumo *in natura* de constituintes do mandacaru, e nem de trabalhos que indiquem intoxicações por produtos derivados desse vegetal. Os achados bioquímicos encontrados nesta pesquisa podem sugerir retenção de alguns metabólitos biotransformados no fígado das ratas durante o terço médio da gestação. Assim, são necessários estudos futuros visando a continuidade deste efeito adverso, com outros parâmetros farmacológicos, inclusive com avaliação de uma possível relação do efeito hepatotóxico com as aminas bioativas presentes no extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC..

## CONCLUSÃO

A administração do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* não produz efeitos tóxicos e nem alterações sobre a maioria dos parâmetros bioquímicos e hematológicos

estudados em ratas Wistar prenhas. Entretanto, o aumento dos níveis séricos de AST e ALT após o tratamento com o referido extrato, em diferentes doses administradas, apontaram para uma possível sobrecarga hepática, a qual deverá ser investigada mais detalhadamente em um estudo futuro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agra MF, Baracho GS, Basílio IJD, Nurit K, Coelho VP, Barbosa DA 2007. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. *Oecol Bras* 11(3): 323 - 330.

Albuquerque UP, Andrade LHC 2002. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (nordeste do Brasil). *INCI* 27(7): 336 - 346.

Almeida MM, Tavares DPSA, Rocha AS, Oliveira LSC, Silva FLH, Mota JC 2006. Cinética da produção do fermentado do fruto do *mandacaru*. *Rev Bras Prod Agroind* 8(1): 35 – 42.

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. 2006. Utilização de cactáceas por sertanejos baianos. tipos conexivos para definir categorias Utilitárias. *Sitientibus Ser Ci Biol* 6(número especial - *etnobiologia*): 3 - 12 (a).

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. 2006. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Rev Bras Pl Med* 8(3): 36 - 42 (b).

Barbosa HP 1998. *Tabela da composição de Alimentos do Estado da Paraíba Setor Agropecuário*. 2ed. FAPEP – UFPB.

Borges NBES, Guerra MA, Casa LL, Peters VM 2005. Desenvolvimento do blastocisto em ratas (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) tratadas com extrato de jarsin (*Hypericum perforatum* L. 1753). *Rev Bras Zoociências* 7(2): 259-272.

Britton NL, Rose JN 1937. *The Cactaceae. descriptions and illustrations of plants of the cactus family*. 4 Volumes. Washington DC.: Publications of the Carnegie Institute of Washington, n. 248.

Cavalcanti NB, Resende GM 2006. Consumo do mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.) por caprinos na época da seca no semi-árido de Pernambuco. *Caatinga* 19(4): 402 – 408.

Cavalcanti NB, Resende GM 2007. Efeito de diferentes substratos no desenvolvimento de mandacaru (*Cereus jamacaru* P. DC.), facheiro (*Pilosocereus pachycladus* Ritter), Xiquexique (*Pilosocereus gounellei* (A. Webwr Ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl.) e coroa-de-frade (*Melocactus bahiensis* Britton & Rose). *Caatinga* 20(1): 28 – 35.

Correa MP 1969. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*, v.4. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional.

Cubas ZS, Silva JCR, Catão-Dias JL (ed.) 2007. Tratado de animais selvagens medicina veterinária. São Paulo: Roca.

Dantas JA, Ambiel CR, Cuman RKN, Baroni S, Bersani-Amado CA 2006. Valores de referência de alguns parâmetros fisiológicos de ratos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Sci Health Sci* 28(2): 165 - 170.

Davet A., Carvalho JLS, Dadalt RC, Virtuoso S, Dias JFGD, Miguel MD, Miguel OG 2009. *Cereus jamacaru*: a non buffered LC quantification method to nitrogen compounds. *Chromatographia* 69: 245 - 247.

Ferro MM 2007. *Caracterização neuroquímica e comportamental da lesão da via nigroestriatal com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (mptp) e 6-hidroxidopamina (6-ohda) em ratos*. Curitiba 66p. Tese de Doutorado – Pós-Graduação em Ciências – Bioquímica, Universidade Federal do Paraná.

Gomes RP 1972. *Fruticultura brasileira*. São Paulo: Nobel.

Harkness SE, Wagner JE 1993. *Biologia e clínica de coelhos e roedores*. 3ed. São Paulo: Roca.

Jain NC 1993. *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Lima JLS 1996. Plantas forrageiras das caatingas - uso e potencialidades, *EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW*.

Magalhães A 2006. *Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades do entorno da reserva natural Serra das almas, Ceará-Piauí, Brasil*. Fortaleza, 68p. Dissertação de Mestrado – Programa Regional de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA), Universidade Federal do Ceará.

Mann J 1987. *Secondary metabolism*. 2<sup>th</sup> ed. Oxford: Clarendon Press.

Milinković-tur S, Perić V, Stojić Z, Zdelar-Tuk M, Piršljin J 2005. Concentrations of total proteins and albumins, and AST, ALT and GGT activities in the blood plasma of mares during pregnancy and early lactation. *Veterinarski arhiv* 75(3): 195 - 202.

Moncorvo MCR, Silva CF, Santos STA, El-Warrak AO, Sebalhos S 1998. Tratamento homeopático da hepatotoxicose aguda induzida por tetracloreto de carbono em coelhos. *Ciência Rural* 28(3): 405 - 409.

Mosquera JT 2005. Yajé y hongos alucinógenos, aspectos relacionados com su toxicidad. *Av enferm*. 239(2): 92 - 102.

Motta VT 2003. *Bioquímica Clínica para o Laboratório: princípios e interpretações*. 4ed. São Paulo: Robe.

Oliveira HAC, Silva HCM, Sampaio AH, Viana FA, Saker-Sampaio S 2004. Determinação de histamina por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa em atum e sardinha enlatados. *Rev. Ciênc. Agron*, 35 (número especial):179 - 188.

Peters N, Kunz B 1995. Microbial building and degradation of biogenic amines. *Mededelingen Faculteit Landbouwwetenschappen Rijksuniversiteit Gent.*, 60(4):1853 - 1860.

Pimentel Gomes R 2007. *Fruticultura brasileira*, 13ed. São Paulo: Nobel.

Salema S 1966. Doces em caldas, velha tradição brasileira. **Jornal do Commercio**. Rio de Janeiro. In: *Jangada Brasil*. 5(56): <http://www.jangadabrasil.com.br/abril56/cp56040b.htm>, acessada em 12 de fevereiro de 2006.

Silva AS, Figueiredo RMF, Queiroz AJM, Lima EE 2005. Avaliação da composição físico-química da coroa-de-frade. *BioTerra* 5(2):1-8 (A).

Silva EJR, Aguiar FJS, Gonçalves ES, Sousa IMV, Dimech GS, Fraga MCCA, Coelho MCOC, Wanderley AG 2005. Avaliação do tratamento subcrônico com o extrato hidroalcoólico de *Calendula officinalis* L. sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratas Wistar. *Rev Bras Farmacogn* 15(2): 88-93 (B).

Silveira SMC, Ramos AFH, Souza IA, Guerra MO, Peters VM, Vieira VA 2006. Perfil hematológico de ratas prenhes tratadas com *Cereus jamacaru*. *XXI Reunião Anual da FESBE*. Águas de Lindóia-SP, Brasil.

Souza IA, Melo UBC, Lima MCA, Higino JS 2000. Atividade toxicológica do extrato bruto do *Cereus jamacaru* DC.. *IX Congresso da organização de farmacêuticos Ibero-Latinoamericanos*, v.1. Salvador-BA, Brasil.

Souza IA, Lima MCA, Melo UBC, Higino JS 2001. Antitumour properties of *Cereus jamacaru* on na experimental model of cancer in: fundamental & Clinical Pharmacology. *Abstracts of the 3rd meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR)*, v. 15. Lyon, France.

Swenson MJ 1988. Propriedades fisiológicas e constituintes celulares e químicos do sangue. In:\_\_\_\_\_. *Fisiologia dos animais domésticos*. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Ten Brink B, Damink C, Joosten HMLJ, Huis In't Veld JHJ 1990. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol* 11(1): 73-84.

Vieira SM 2006 *Metodologia analítica para aminas bioativas como índice de autenticidade e da proporção de suco em refrigerante de laranja*. 121p. Tese – Programa de Pós graduação em Ciência de Alimentos, Universidade Federal de Minas Gerais.

Zappi D, Aona L. *Cactaceae in Flora brasiliensis revisitada*. <http://flora.cria.org.br>, acessado em junho de 2007.

**ARTIGO 7**  
**(A ser submetido à Revista Brasileira de Toxicologia /**  
**Brazilian Journal of Toxicology - Anexo 6)**

**Toxicidade de diferentes doses de extrato metanólico de  
*Cereus jamacaru* DC. em ratas gestantes no período da organogênese**

**“Toxicity of methanol extract in different concentrations of *Cereus jamacaru* DC.  
in pregnant rats during the organogenesis”.**

Júlio Brando Messias<sup>1\*</sup>; Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo<sup>2</sup>; Inalda Maria de Oliveira<sup>3</sup>; Ulisses Ramos Montarroyos<sup>4</sup>; Ana Ruth Granjeiro Sampaio<sup>5</sup>; Martha de Oliveira Guerra<sup>6</sup>; Ivone Antônia de Souza<sup>5</sup>

<sup>1(\*)</sup>Instituto de Ciências Biológicas, UPE, Rua Arnóbio Marques, 310. Santo Amaro, 52210-220, Recife, PE, Brasil, [jb\\_messias@ibest.com.br](mailto:jb_messias@ibest.com.br).

<sup>2</sup>Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, Av. Professor Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Centro Acadêmico da Vitória de Santo Antão, UFPE, Rua do Alto do Reservatório, sn. Bela Vista, 55608-680, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade Maurício de Nassau, Rua Fernando Lopes, 778. Graças, 52011-220, Recife, PE, Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Antibióticos, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brasil.

<sup>6</sup>Centro de Biologia da Reprodução, UFJF, C.P. 328. 36001-970, Juiz de Fora, MG, Brasil.

**RESUMO:** *Cereus jamacaru* DC., Cactaceae, conhecida popularmente como cardeiro, facheiro, mandacaru de boi ou simplesmente mandacaru é extremamente rústico, comum em praticamente todo a região Nordeste do Brasil, sendo utilizado pela medicina popular no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios, circulatórios e hepáticos. O potencial embriotóxico foi investigado com utilização de 20 ratas Wistar prenhas (n = 05/group), tratadas durante 4 dias consecutivos (8<sup>o</sup> ao 11<sup>o</sup> dia de gestação) por via oral nas doses de 100, 250 e 500 mg / kg de peso. As seguintes variáveis foram avaliadas: peso corporal materno, consumo de ração, número de fetos vivos e mortos, reabsorção fetal, sítio de implantação, quantidade de corpo lúteo, peso do feto, tamanho do feto, peso dos órgãos maternos (fígado, coração, rim, pulmão, adrenal, baço, cérebro, cerebelo, placenta, ovário e útero). Os resultados sugerem que o extrato utilizado não comprometeu de forma significativa a embriogênese, com exceção da dose de 250 mg/Kg que apresentou diferença significativa no número de reabsorção fetal. Nas demais doses não houve diferença em relação às perdas pós-implantacionais. Assim, pode-se concluir que o extrato

utilizado não foi tóxico para as ratas grávidas, contudo novos estudos deverão ser realizados para investigar as reabsorções ocorridas.

**Palavras-chave:** *Cereus jamacaru* DC., mandacaru, prenhez, embriotoxicidade.

**ABSTRACT:** *Cereus jamacaru* DC., Cactaceae, known popularly as cardeiro, facheiro, ox of mandacaru or simply mandacaru is a very rustic cactus, common in almost all the northeastern region of Brazil, being used in popular medicine to treat kidney, digestive, respiratory, circulatory and liver disorders. The embryotoxic potential of *Cereus jamacaru* DC., was investigated using 20 pregnant adults Wistar rats (n = 05/group), treated for 4 consecutive days (8th to 11th day of gestation) orally with doses of 100, 250 and 500 mg/kg body weight. The following variables were observed: maternal body weight, feed intake, number of live and dead fetuses, fetal resorption, site of implantation, number of corpus luteum, weight of the fetus, size of the fetus, maternal weight of organs (liver, heart, kidney, lung, adrenal, spleen, brain, cerebellum, placenta, ovary and uterus). The results suggest that the extract used did not make a impair on pregnancy, since only the number of fetal reabsorption in the group treated with a dose of 250 mg/kg showed a significant difference, without compromising, however, the losses after embryo in different concentrations used. Thus we can conclude that the extract used was not toxic for the pregnant rats, but further studies should be conducted to further investigate the reabsorption during the stage of gestation studied.

**Keywords:** *Cereus jamacaru* DC., mandacaru, pregnancy, embryotoxicity.

## INTRODUÇÃO

O conceito de “produto natural” em muito contribuiu para o aumento da utilização das plantas medicinais nas últimas décadas. Para muitas pessoas esse conceito significa a “ausência de produtos químicos”, que são aqueles que podem causar algum dano ou, de outra forma, representar algum risco à saúde (Mengue et al., 2001). O desconhecimento por parte da população sobre efeitos secundários e toxicidade de espécies utilizadas habitualmente pode levar a conseqüências sérias (Navarro Moll, 2000), principalmente pela

população de menor poder aquisitivo, pois esses usuários fazem uma maior utilização de produtos de origem natural (Calliari-Martin et al., 2001),

*Cereus jamacaru* DC. pertence à subfamília *Cactoideae* e é conhecido popularmente como cardeiro, facheiro, mandacarú de boi ou simplesmente mandacaru (Corrêa, 1969), tendo como sinonímia científica *C. geometricaris* Mart., *C. jamacaru* Mill. Trata-se de um cacto bastante utilizado pela medicina popular nordestina principalmente no tratamento de distúrbios renais, digestórios, respiratórios, circulatórios e hepáticos (Andrade, 2004; Magalhães, 2006; Agra et al., 2007). Entre outras indicações populares para o uso do mandacaru destacam-se o combate à sífilis, nas dores vertebrais, como laxativo, antiescorbútico, vermífugo, cicatrizante, antineoplásico, febrífugo, e antiinflamatório (Correa, 1926 e 1969; Lima, 1996; Andrade et al., 2006 a e b).

Para Davet et al. (2009) os componentes ativos desta planta são duas aminas bioativas, a tiramina e a N-metiltiramina, consideradas como marcadores da espécie. Além destas, apresenta ainda a hordenina e tirosina. A tiramina, N-metiltiramina assim como a hordenina não são usadas rotineiramente com fins terapêuticos, mas possuem ações farmacológicas e toxicológicas importantes uma vez que estão presentes em muitos alimentos (Fuzikawa, 1999; Mikosz, 2006). Em condições normais não ocorre resposta tóxica após a sua ingestão, por serem rapidamente metabolizadas pela monoaminaoxidase (MAO) no trato gastrointestinal.

As aminas bioativas como a adrenalina, a tiramina, a efedrina e a histamina possuem ação sobre o útero gravídico, deprimindo as contrações em pequenas doses e estimulando em doses elevadas. Essas ações são mediadas pelos receptores beta2 e estão em estrita dependência com as fases do ciclo uterino (Di Stasi e Hiruma-Lima, 2002; Bossemeyer et al. 2006) atribuem a N-Metiltiramina ação tóxica. Para Fresquet Febrer et al. (2001) a hordenina teria ação no trato intestinal como antidiarréico, enquanto para Lin et al. (1991) esta amina apresenta uma comprovada ação hipertensora.

*C. jamacaru* DC. é um vegetal amplamente distribuído pelo sertão nordestino, assim como é comum a sua utilização na medicina popular, mesmo em mulheres gestantes, o que gera dúvidas quanto ao possível risco para mãe e para o desenvolvimento do concepto. O objetivo desse trabalho foi verificar os possíveis efeitos do *Cereus jamacaru* DC. em ratas prenhas no período da organogênese.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do estudo, foram utilizados exemplares de *C. jamacaru* DC., coletados no município de Igarassú, Pernambuco, no mês de março de 2007. O material botânico foi depositado no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Botânica, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, sob registro 43010.

O vegetal utilizado foi constituído por extrato metanólico do caule de *Cereus jamacaru* DC. Os exemplares foram lavados, cortados e triturados em metanol, em seguida filtrado e evaporado para obtenção do extrato bruto.

Foram utilizados ratos Wistar, (*Rattus norvegicus*), fêmeas com peso aproximado de 200,0 g, procedentes do Biotério do Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Os animais receberam água e dieta (Labina®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura ( $23 \pm 2$  °C). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pernambuco (Processo nº23076.018858/2007-27).

Quatro grupos (n = 05/grupo) foram tratados durante 4 dias consecutivos, por via oral, com extrato metanólico do vegetal nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg (grupos tratados) ou soro fisiológico (grupo controle), durante o terço médio da gestação, ou seja, os animais receberam as doses do 8º ao 11º dia da gestação. A dose de 500 mg/kg, correspondeu a 10 % da maior dose utilizada para estimar a DL<sub>50</sub> (5000 mg/kg).

Os efeitos tóxicos maternos foram avaliados através do ganho de peso, estimativa do consumo médio de ração; ausência ou presença de sinais de morte, média do peso dos ovários, média do número de corpos lúteo de acordo com Borges et al. (2005). Os animais foram observados após a administração do extrato até o término da terço médio da gestação. Todos os animais tiveram suas massas corporais registradas no 1º, no 7º e no 15º dia após a fertilização, com pesos obtidos antes e após a remoção do sistema reprodutor e seu conteúdo, assim como, foi verificado o consumo de água e de ração. O ganho de peso em percentual foi calculado de acordo com a fórmula utilizada por Andalaft Neto et al. (1999), onde, "X" = 7º ou 15º dia de prenhez.

$$\Delta\% = (\text{peso no "X" dia} - \text{peso inicial}) \times 100 / \text{peso inicial}$$

No 15º dia após jejum de 12 horas as ratas foram anestesiadas com Cloridrato de Quetamina e Cloridrato de Xilazina (Vetbrans ®) administrados por via intramuscular (1:1), em seguida os animais foram sacrificados por aprofundamento anestésico. O abdômen foi incisado, o útero exposto, dissecado e removido juntamente com os ovários. Os ovários foram delicadamente separados do útero e das tubas uterinas, pesados (Balança Marte 1500®) e seus corpos lúteos contados. O útero foi inicialmente pesado com os fetos e após uma incisão longitudinal dos cornos uterinos os embriões e as suas placentas foram removidas.

O número de sítios de implantação e de reabsorção foi registrado, assim como, o número de fetos vivos e mortos. Os critérios para a determinação da viabilidade fetal foram os mesmos descritos por Borges et al. (2005); El-Makawy et al. (2006) e Ramos (2007), ou seja, a presença, ou ausência da circulação sanguínea e/ou do batimento cardíaco verificado com auxílio de estereomicroscópio (Coleman®). Os fetos ainda foram examinados para verificar o desenvolvimento da cabeça, dos membros superiores e dos membros inferiores, como também para avaliação do fechamento do tubo neural (Ramos, 2007). Em seguida foi observado o peso do útero sem os fetos, o peso dos fetos e das placentas (Kaplan-kraicer et al., 1995; Borges et al., 2005), além do comprimento céfalo-caudal de cada feto.

As taxas de perdas pós-implantacionais (T.P.I.) foram calculadas de acordo com as fórmulas utilizadas por Damasceno e Lemônica (1999), Moraes et al. (2000); Damasceno et al. (2002); Möller et al. (2003); Rodrigues et al. (2008). As taxas de viabilidade fetal (T.V.F.) foram calculadas de acordo com a fórmula utilizadas por Rodrigues et al. (2008), enquanto os índices placentários - (I.P.) foram estimados conforme a fórmula utilizada por Damasceno et al. (2002); Nava e Roman (2006) e Rodrigues et al. (2008), onde, N.S.I. corresponde ao número de sítio de implantação, N.F.V. corresponde ao número de vetos vivos, P.P. corresponde ao número de placentas e P.E. corresponde ao peso do embrião.

$$T.P.I. = N.S.I. - N.F.V. / N.S.I. \times 100.$$

$$T.V.F. = N.F.V. / N. S.I. \times 100.$$

$$I.P. = P.P. / P. E.$$

Além dos úteros, dos ovários e das placentas, os órgãos (fígado, coração, rim, adrenal, baço, cérebro, cerebelo) das ratas também foram coletados e cuidadosamente dissecados para pesagem e analisados macroscopicamente para verificação de possíveis alterações patológicas. Em seguida, foram fixados em Líquido de Bouin por 12 horas. Os órgãos foram processados (pelas técnicas histológicas rotineiras) e corados com hematoxilina e eosina (Copetti, 1996) para análise posterior em microscópio óptico (Leica Gallen III®).

Os valores foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.). As diferenças entre os grupos foram determinadas através da Análise de Variância (ANOVA, one-way), seguidas, quando detectada diferença, pelo teste de Tukey. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre  $\geq$  a 5 %. As análises foram realizadas através do programa STATISTICA versão 7.0.

## RESULTADOS

Ratas de todos os grupos experimentais não apresentaram alterações das atividades motoras e não apresentaram piloereção. Não houve mortes maternas e o consumo alimentar e hídrico foram similares entre os diferentes grupos tratados. Na Tabela 1 pode ser verificado que apenas a taxa de reabsorção fetal, nas ratas tratadas com 100 mg/kg não apresentou diferença significativa, e que as perdas pós implantacional foram significativas para os animais tratados com as doses de 250 e 500 mg/kg, sugerindo toxicidade fetal.

Os pesos obtidos pelas fêmeas tratadas com as diferentes doses do extrato de *C. jamacaru* apresentaram valores menores dos encontrados pelo grupo controle, os mesmos não foram significativos. O ganho de massa corporal do 1º ao 7º dia e do 1º ao 15º dia de gestação não apresentaram diferenças significativas nas diferentes doses utilizadas em comparação ao grupo controle.

**Tabela 1. Parâmetros reprodutivos de ratas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Peso das ratas do 1º dia de gestação <sup>1</sup>	194.2 ± 6.1 (5)a	200.8 ± 6.1 (5)a	198.9 ± 4.0 (5)a	196.0 ± 6.1 (5)a
Peso das ratas do 8º dia de gestação <sup>1</sup>	205.3 ± 6.8 (5)a	211.5 ± 2.9 (5)a	211.5 ± 2.92 (5)a	202.0 ± 5.3 (5)a
Peso das ratas do 15º dia de gestação <sup>1</sup>	210.4 ± 8.2 (5)a	214.2 ± 3.1 (5)a	212.4 ± 2.9 (5)a	209.6 ± 6.1 (5)a
G.P.M 1º-7º (%) <sup>1</sup>	5.7 (5)a	5.5 (5)a	6.5 (5)a	3.1 (5)a
G.P.M 1º-15º (%) <sup>1</sup>	8.3 (5)a	6.9 (5)a	6.7 (5)a	6.9 (5)a
N.T.S.I. <sup>2</sup>	10.2 ± 0.9 (51)a	10.6 ± 1.1 (53)a	11.0 ± 0.6 (55)a	10.8 ± 1.7 (54)a
T.P.P.I (%) <sup>3</sup>	7.6 (51)a	13.0 (53)a	33.5 (55)b	26.5 (54)c
T.V.F. (%) <sup>3</sup>	92.4 (51)a	87.0 (53)a	66.4 (55)b	73.5 (54)c
N.R. <sup>4</sup>	0.8 ± 0.4 (4)a	1.4 ± 0.4 (7)a	3.8 ± 1.0 (19)b	3.8 ± 1.1 (18)c
Média de fetos/rata <sup>5</sup>	9.4 ± 2.1 (47)a	9.2 ± 2.2 (46)a	7.2 ± 1.8 (36)a	8.0 ± 3.7 (36)a

Valores expressos como média ± e.p.m. (p<0,05). (teste ANOVA one way, seguido de teste de FISHER). Letras diferentes na mesma linha apresentam diferenças significativas. (1) Entre parêntese o total de fêmeas utilizadas; (2) Entre parêntese o total de sítios de implantação por grupo; (3) Entre parêntese o total de sítios de implantação por grupo; (4) Entre parêntese o total de reabsorção por grupo; (5) Entre parêntese o total de fetos vivos. G.P.M. – Ganho de Peso Materno; N.T.S.I. – Número total de sítios de implantação; T.P.P.I - Taxa de perdas pós implantação; T.V.F - Taxa de Viabilidade Fetal; N.R. - Número de Reabsorção.

Os pesos dos órgãos estudados quando comparado ao do grupo controle não mostraram diferenças estatísticas significativas (Tabela 2), e não foram observadas alterações patológicas nos órgãos analisados. A análise microscópica não evidenciou alterações histológicas, e os fetos dos diferentes tratamentos não apresentaram anomalias.

**Tabela 2. Massa relativa dos órgãos (g) das ratas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Cérebro	1.26 ± 0.26a	1.27 ± 0.10a	1.23 ± 0.06a	1.19 ± 0.05a
Cerebelo	0.26 ± 0.01a	0.27 ± 0.06a	0.27 ± 0.03a	0.27 ± 0.05a
Rim	0.95 ± 0.19a	0.94 ± 0.15a	0.89 ± 0.12a	0.84 ± 0.05a
Adrenal	0.04 ± 0.01a	0.05 ± 0.01a	0.06 ± 0.02a	0.05 ± 0.01a
Coração	0.96 ± 0.02a	0.85 ± 0.07a	0.82 ± 0.02a	0.83 ± 0.07a
Pulmão	1.29 ± 0.25a	1.19 ± 0.26a	1.33 ± 0.13a	1.22 ± 0.26a
Fígado	8.22 ± 1.33a	8.78 ± 0.85a	8.73 ± 1.25a	8.45 ± 1.24a
Baço	0.89 ± 0.27a	0.88 ± 0.14a	0.71 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.08a
Ovário	0.06 ± 0.15a	0.05 ± 0.01a	0.10 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.05 ± 0.02a
Útero <sup>1</sup>	1.68 ± 0.09a	1.61 ± 0.05a	1.61 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.56 ± 0.09a
Útero <sup>2</sup>	8.0 ± 1.49a	8.57 ± 0.86a	7.11 ± 2.43 <sup>a</sup>	5.98 ± 1.91a

Valores expressos como média ± e.p.m. ( $p < 0,05$ ). (teste ANOVA, one way, seguido de teste de FISHER). Letras iguais na mesma linha não apresentam diferenças significativas. 1 – peso do útero sem os fetos; 2 – peso do útero com os fetos.

**Tabela 3. Parâmetros fetais das ratas tratadas com extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. administrado do 8º ao 11º dia de gestação nas concentrações de 100 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg em comparação ao grupo controle**

Variáveis	Controle	100 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg
Massa corporal por Ninhada (g)	0.17 ± 0.01 (47)a	0.16 ± 0.01 (46)a	0.14 ± 0.01 (36)a	0.15 ± 0.02 (36)a
Massa placentária por ninhada (g)	0.17 ± 0.01 (47)a	0.15 ± 0.01 (46)a	0.15 ± 0.01 (36)a	0.16 ± 0.02 (36)a
Índice placentário	1.00 ± 0.04 (47)a	0.96 ± 0.12 (46)a	1.07 ± 0.05 (36)a	1.10 ± 0.02 (36)a
Tamanho do feto (cm)	11.14 ± 0.18 (47)a	11.12 ± 0.36 (46)a	10.94 ± 0.36 (36)a	11.06 ± 0.55 (36)a
Alterações macroscópicas externas	0	0	0	0

Valores expressos como média ± e.p.m. ( $p < 0,05$ ). (teste ANOVA, one way, seguido de teste de FISHER). Entre parênteses o total de fetos analisados.

## DISCUSSÃO

A toxicidade materna é uma alteração fisiológica transitória ou permanente com potencial para causar efeitos adversos nas proles durante o desenvolvimento embrionário ou fetal e que está intimamente associada ao aparecimento de anomalias embrionárias. Assim, para uma correta avaliação da existência de efeitos tóxicos de substâncias químicas na gestação é preciso primeiro avaliar os efeitos sobre o organismo materno (Khera, 1985). A toxicidade materna pode ser constatada através de diferentes variáveis, tais como a observação clínica de perda de peso corporal, alteração locomotora, diarreia, piloereção, ingestão alimentar reduzida e mortes maternas (Khera, 1984; Maganha et al., 2006).

No presente estudo não verificamos sinais clínicos de toxicidade materna, de perda de peso corporal e nem alteração do consumo alimentar e/ou hídrico que comprometesse a gestação das fêmeas tratadas. As doses utilizadas foram de 100, 250 e 500 mg/kg/dia, insuficientes para causar toxicidade materna. De acordo com os ensaios

realizados em nosso laboratório as doses de 5000 mg/kg via oral e 4000 mg/kg intra-peritoneal não provocaram óbitos nos animais utilizados.

Segundo Calliari-Martin et al. (2001) ao avaliarmos a toxicidade de um agente químico, devemos levar em consideração o período de exposição e a dose a qual os fetos foram expostos, em decorrência de haver uma dose limite para cada agente químico, abaixo da qual não ocorre nenhum efeito embriotóxico e a partir do qual esse efeito aparece geralmente de maneira dose-dependente, resposta esta que não foi constatada em nosso trabalho, contudo, as perdas embrionárias sofridas foram altas e significativas nas doses de 250 e 500 mg/kg, estando relacionadas ao processo de implantação com conseqüente aumento na taxa de reabsorção. Os efeitos tóxicos das drogas durante o desenvolvimento embrionário podem promover a morte do concepto, malformações congênitas, retardo no desenvolvimento intra-uterino e deficiências funcionais (Schwetz et al., 1991; Beckman, 1997). A administração de *Cereus jamacaru* DC. não causou anomalias fetais visíveis, não reduziu o peso da placenta e do feto, como também não comprometeu o crescimento fetal.

*C. jamacaru* possui diversas finalidades, dentre as quais a ação cardiotônica e diurética, entretanto a administração do referido extrato durante quatro dias consecutivos não provocou nenhum sinal clínico nas ratas gestantes que compromettesse a função cardíaca e/ou renal. As aminas bioativas apresentam propriedades simpaticomiméticas e hipertensoras, ou seja, atuam sobre a circulação sanguínea provocando vasoconstrição, taquicardia, culminando com o aumento da pressão arterial. Na mulher a gravidez é considerada de risco, tanto para a mãe quanto para o feto, quando cursa com níveis pressóricos elevados. Esses compostos podem influenciar no desenvolvimento embrionário comprometendo a circulação normal da placenta, interferindo nas trocas gasosas e de nutrientes entre a mãe e o feto, aumentando consideravelmente o risco de descolamento prematuro da placenta, e conseqüentemente abortamentos, mas que não foram observados nos diferentes grupos estudados.

O peso das placentas nos grupos tratados não apresentou diferença quando comparado ao grupo controle, e nem a análise histológica demonstrou qualquer sinal de alteração tecidual, assim como, nenhuma manifestação clínica nas ratas gestantes foram observadas, o que indica que as diferentes concentrações utilizadas não foram capazes de iniciar um quadro típico de hipertensão arterial possível de observação nas fêmeas

estudadas como dilatação das pupilas, taquicardia ou bradicardia, aumento da fotossensibilidade, hipertemia, vômitos entre outros (Malone, 1977).

Na análise da toxicidade materna tais como ganho de peso materno, consumo de alimento e de água, e na avaliação morfológica dos órgãos (coração, fígado, rim, adrenal, baço, cérebro, cerebelo, ovário, útero e placenta), não foram verificadas alterações quando comparadas ao grupo controle, sugerindo que o extrato bruto de *Cereus jamacaru* DC. não comprometeu as ratas gestantes, nas diversas variáveis analisadas.

## **CONCLUSÃO**

A administração do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* não produziu efeitos tóxicos e nem alterações sobre a maioria das variáveis maternas estudadas em ratas Wistar prenhas. Contudo, o extrato conferiu toxicidade aos fetos com aumento da reabsorção e conseqüente diminuição da taxa de viabilidade fetal, principalmente nas doses de 250 e 500 mg/kg.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Agra MF, Baracho GS, Basílio IJD, Nurit K, Coelho VP, Barbosa DA. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. *Oecol Bras* 2007; 11(3): 323-330.

Andalaft Neto J, Simões MJ, Evêncio Neto J, Kulay Júnior L. Efeitos do Uso Crônico de Acetaminofeno na Prenhez da Rata. *Rev Bras Ginecol* 1999; 21(2): 105-108.

Andrade CFCBR. Etnobotânica nordestina: estratégia de vida e composição química como preditores do uso de plantas medicinais por comunidades locais da caatinga. [Dissertação] Recife: Departamento de Botânica, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 2004.

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. *Rev Bras PI Med* 2006; 8(3): 36-42 (A).

Andrade CTS, Marques JGW, Zappi DC.. Utilização de cactáceas por sertanejos baianos: tipos conexivos para definir categorias utilitárias. *Sitientibus* 2006; 6: 3-12 (B).

Beckman DA. Mechanisms of aminoacid supply to the rat conceptus in normal and abnormal development. *Reprod Toxicol* 1997; 11(4): 595-99.

Borges NBES, Guerra MA, Casa LL, Peters VM. Desenvolvimento do blastocisto em ratas (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) tratadas com extrato de jarsin (*Hypericum perforatum* L. 1753). *Rev Bras Zoociências* 2005; 7(2): 259-272.

Bossemeyer R, Chagas AM, Chagas CA. Drogas que estimulam e deprimem a musculatura uterina, CAP. 86. In: Penildon S. *Farmacologia*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006: 865–872

Calliari-Martin MR, Dieterich S, Bortolini CE, Cunha CT, Lorenceti G. Embriotoxicidade da *Artemísia vulgaris* LINNÉ em ratas. *Rev Médica HSVP* 2001; 11(28): 12-17.

Correa MP. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. v.1. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1926. 747p.

Correa MP. *Dicionário das plantas úteis do Brasil*. v.4. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1969. 765p.

Copetti N. *Métodos de colorações histológicas e citológicas*. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da UFRGS, 1996. 120p.

Damasceno DC., Lemônica IP. Effect of Rosemary (*Rosemarinus officinalis* L.) extract in pregnant rats within preimplantation period. *Rev Bras Toxicol* 1999 12: 47-54.

Damasceno DC., Volpato GT, Person OC, Yoshida A, Rudge MVC, Calderon IMP. Efeito do ácido acetilsalicílico na performance reprodutiva e na prole de ratas wistar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(4): 312-316.

Davet A, Carvalho JLS, Dadalt RC, Virtuoso S, Dias JFGD, Miguel MD, Miguel OG. *Cereus jamacaru*: a non buffered LC quantification method to nitrogen compounds. *Chromatographia* 2009; 69: 245-247.

Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. Rubiales medicinais, cap.29. In: Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica, 2ed. Revista e ampliada. São Paulo: Editora Unesp. 2002. 492-495. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/6836806/up000036>. Acessado em 14/out/2008.

El-Makawy A, Radwan HA, Ghaly IS, El-Raouf AA. Genotoxic, teratological and biochemical effects of anthelmintic drug oxfendazole Maximum Residue Limit (MRL) in male and female mice. *Reprod. Nutr. Develop* 2006 (46): 139-156.

Fresquet Febrer, JL.; Blanquer Roselló, G.; Galindo Dobón, M.; Gallego Estrada, F.; García De La Cuadra Arizo, R.; López Bueno, J.A.; Sanjosé Pí, A. Inventario de las plantas medicinales de uso popular en la ciudad de Valencia. *Med. Cienc. Soc.*, 2001, 13: 1-25.

Fuzikawa CS, Hara C, Glória MBA, Rocha FL, Imao E. Dieta: Atualização - orientações práticas para o uso clínico. *J. bras. Psiquiatr* 1999; 48(10): 453-460.

Kaplan-Kraicer R, Bardin CW, Shagi R. Anordil and RV 486 synergize to produce preimplantation pregnancy loss by increasing embryo transport (rat). *Contraception* 1995; 51: 141-146.

Khera KS. Maternal toxicity: a possible factor in fetal malformations in mice. *Teratology* 1984; 29: 411-416.

Khera KS. Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. *Teratology* 1985; 31: 129-153.

Lima JLS. Plantas forrageiras das caatingas-uso e potencialidades. EMBRAPA-CPATSA/PNE/RBG-KEW, 1996. 44p.

Lin, RC, Peyroux J, Seguin E, Koch M. Hypertensive effect of glycosidic derivatives of hordenine isolated from *Selaginella doederleinii* Hieron and structural analogues in rats. *Phytotherapy Research*, 1991, 5: 188-190.

Magalhães A. Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades do entorno da reserva natural Serra das almas, Ceará-Piauí, Brasil. [Dissertação] Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, UFCE, 2006

Maganha J, Rocha ES, Brandão MAF, Peters VM, Guerra MO. Embryo development alteration in rats treated with Lapachol. *Braz. Arch. Biol. Technol*; 2006 49(6): 927-934.

Malone MH Pharmacological approaches to natural products screening and evaluation. In: Wagner H, Wolf P (Orgs.). *Natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity*. Berlin: Springer-Verlag, 1977. p. 23-53.

Mengue SS, Mentz LA, Shenkel EP. Uso de plantas medicinais na gravidez. *Rev Bras Farmacog* 2001; 11: 21-35.

Mikosz JE. Substâncias psicoativas e religião. *Cad.de Pesq. Interdisc. em Ci-s. Hum-s* 2006; 79: 2-24.

Möller VM, Dallegre E, Coelho R, Pereira J, Langeloh A. Efeitos da ivermectina (Ivomec<sup>®</sup> 1% injetável) administrada a ratas Wistar durante o período de organogênese. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci* 2003 40(5): 328-33.

Moraes AP, Bernardi MM, Hosomi RZ. Avaliação dos possíveis efeitos embriotóxicos do minosprostol (Citotec<sup>®</sup>) administrado no período gestacional de pré-implantação (terceiro dia de gestação) a camundongos. *Perspect Méd* 2000; 11: 8-11.

Nava A, Roman SS. Efeito do antimoniato de meglumina sobre a performance reprodutiva de camundongos prenhes. *Vivências* 2006; 1(3): 201-212.

Navarro Moll MC. Uso racional de las plantas medicinales. *Pharm Care Espana* 2000; 2: 9-19.

Ramos AFLH. Avaliação do potencial embriotóxico do Tacrolimus (Fk506) administrado a ratas Wistar. [Dissertação] Juiz de Fora: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, 2007

Rodrigues MS, Krignl CJ, Nava A, Reik CMS, Silva FEB, Roman SS. Avaliação do efeito cumulativo do antimoniato de meglumina sobre a prole de camundongos swiss: ensaio biológico. Rev Assoc Med Bras 2008; 54(1): 13-16.

Schwetz BA, Morrissey RE, Welsch F, Kavlock RJ. In vitro teratology. Environ Health Perspect, v.9, 1991, p.265-268.

## 6. CONCLUSÕES

Os testes de toxicologia reprodutiva são realizados com o intuito de determinar os efeitos diretos de uma substância sobre o processo de reprodução de mamíferos, portanto a exposição materna durante a gestação a um determinado extrato vegetal também está na dependência do método de obtenção desse extrato, do período de exposição e da dose administrada, podendo dessa forma causar diferentes efeitos no desenvolvimento embrionário e/ou fetal.

Através do presente trabalho pudemos discutir a importância de *Cereus jamacaru* DC. como um vegetal promissor na farmacologia popular, mas que carecia de investigação científica para comprovar as suas inúmeras atribuições. Os resultados obtidos e apresentados levam a crer que o extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. não foi tóxico para as fêmeas tratadas na maioria das variáveis estudadas, contudo para os embriões/fetos a toxicidade foi evidente em todas as fases da gestação. Novos ensaios precisam ser realizados em maiores detalhes para explicar os retardos de crescimento, assim como as reabsorções e as mortes ocorridas.

Finalmente para a maioria das plantas medicinais ainda não existem dados sobre a segurança no uso durante a gravidez, e os dados existentes são escassos e muitas vezes contraditórios. Assim o presente trabalho contribui para minimizar essa lacuna sobre os riscos do *Cereus jamacaru* DC. um dos inúmeros vegetais de uso popular, mas o qual se desconhecia os riscos potenciais para a gestação.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

AGRA, M.F. **Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos, Paraíba, Brasil: espécies mais comuns**. João Pessoa: Editora União, 1996. 125p.

AGRA, M.F.; BARACHO G.S.; BASÍLIO, I.J.D.; NURIT, K.; COELHO, V.P.; BARBOSA, D.A. Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. **Oecol Bras**, v. 11, n.3, p.323-30, 2007.

ALBUQUERQUE, U.P.; ANDRADE, L.H.C. Uso de recursos vegetais da caatinga: o caso do agreste do estado de Pernambuco (nordeste do Brasil). **Interciencia**, v. 27, n.7, p.336-46, 2002.

ALMEIDA, C.F.C.B.R.; ALBUQUERQUE, U.P. Uso e conservação de plantas e animais medicinais no estado de Pernambuco (nordeste do Brasil): um estudo de caso. **Interciencia**, v. 27, n. 6, p.276-85, 2002.

ALVES, R.R.N.; SILVA, A.A.G.; WEDSON, M.S.S.; SOUTO, M.S.; BARBOSA, R.R.D. Utilização e comércio de plantas medicinais em Campina Grande, PB, Brasil. **REF**, v.4, n.2, p. 175-93, 2007.

ANDRADE, C.T.S.; MARQUES, J.G.W.; ZAPPI, D.C. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. **Rev Bras PI Med**, v.8, n. 3, p.36-42, 2006(A).

BARDÓCZ S. Polyamines in food their consequences for food and human health. **Food Sci Technology**, v.6, p 341-46, 1995.

---

\*Referências utilizadas na Introdução

BARRACA, A.S. **Contribuição: Relatório do Estágio Supervisionado em Produção Vegetal II. "Manejo e produção de plantas medicinais e aromáticas"**. 1999. ESALQ/USP. Piracicaba. Disponível em: <[www.ciagri.usp.br/planmedi/confrei.html](http://www.ciagri.usp.br/planmedi/confrei.html)>. Acesso em maio de 2004.

BARROS, S.B.M.; SOLANGE, C.D. Avaliação da toxicidade. In: SEIZE, O. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, p. 59-70, 1996.

BARTHLOTT, W.; HUNT, D.R. Cactaceae. In: KUBIZTKI, K.; ROHWER, J.G.; BITTRICH, V. (eds.) **The families and genera of vascular plants, v. II Flowering plants - Dicotyledons**. Germany, Berlin: Springer-Verlag, p. 161-97, 1993.

BRANDS, S.J., 1989. Systema Naturae 2000. **The Taxonomicon. Universal Taxonomic Services**, Amsterdam, The Netherlands. Disponível em: <<http://sn2000.taxonomy.nl/>>. Acesso em: 24 jun. 2008.

BRHUN, J; LINDGREN, J. Cactaceae Alkaloids XXIII: alkaloids of *Pachycereus pectinaboriginum* and *Cereus jamacaru*. **Lloydia**, v.39, n.2-3, p.175-77, 1976.

BRINK, B.T.; DAMINK, C.; JOOSTEN, H.M.L.J.; VELD, J.H.J.H. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. **Int J Food Microbiol**, v.11, n.1, p. 73-84, 1990.

BRASIL. **Ministério da saúde. Secretaria Nacional de Vigilância sanitária**. Portaria SNVS n 19 de 30.01.92. Proíbe o uso de confrei (*Symphytum officinale* L.) em preparações para uso interno, 1992.

CAMPÊLO, C.R. Contribuição ao estudo das plantas medicinais no Estado de Alagoas. **I Sci Sap**, v.9, p.18-22, 1990.

CARLINE, E.A. **Medicamentos, drogas e saúde**. São Paulo: Hucitee/Sobravime, 1995. 225p.

CÉSAR, G. **Curiosidades da nossa flora**. Recife: Imprensa Oficial de Recife. 1956, 374p.

CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**, v.4, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1969. 765p.

COSTA, AF. **Farmacognosia**, 3ed., v.2, cap.4, Lisboa: Fundação Caiouste Gulbenkian, 1975, 755p.

COSTA, S.C. **Cacto *Cereus peruvianus*: características estruturais, reológicas e aplicações dos polissacarídeos**. 1997. 202 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1997.

COSTA-SILVA, J.H.; LYRA, M.M.A; LIMA, C.R.; ARRUDA, V.M.; ARAÚJO, A.V., RIBEIRO E RIBEIRO, A.; ARRUDA, A.C.; FRAGA, M.C.C.A.; LAFAYETTE, S.S.L.; WANDERLEY, A.G. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats, **J Ethnopharmacol**, v.112, p.122-126, 2007.

CLARK, D.O. Pharmacokinetic studies in developmental toxicology: practical considerations and approaches. **Toxicol Methods**, v.3, p.223-51, 1993.

CLOUATRE, D. L. Kava kava: examining new reports of toxicity. **Toxicol Letters**, v. 150, n.1,p.85-96, 2004.

CRUZ, G.L. **Dicionário de plantas úteis do Brasil**. 3 ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira. 1985. 599p.

DAVET, A. **Estudo fitoquímico e biológico do cacto - *Cereus jamacaru* De Candolle, Cactaceae**. 2005, 100p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração Ciências da Saúde) Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

DAVET, A.; CARVALHO, J.L.S.; DADALT, R.C.; VIRTUOSO, S.; DIAS, J.F.G.D.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. *Cereus jamacaru*: a non buffered LC quantification method to nitrogen compounds. **Chromatographia**, v.69, p.245-47, 2009.

DE SMET, P.A.G.M. The role of plant-derived drugs and herbal medicines healthcare, **Drugs**, v.54, p.801-840, 1997.

DRAIZE, J.H.; WOODARD, G.; CALVERY, H.O Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. **J Pharmacol Exp Ther**, v.82, p.337-90, 1944.

FRITZ, H.; GIESE, K. Evaluation of the teratogenic potential of chemicals in the rat. **Pharmacology**, v.40, p.1-28, 1990.

GERMANO, R.H.; BARBOSA, H.P.; COSTA, R.G.; MEDEIROS, A.N. Avaliação \_de composição química e mineral de seis cactáceas do semi-árido paraibano. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 719, 1991, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: Sociedade Brasileira de Zootecnia, 1991. p. 3.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. (Orgs). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p.374, 1996.

GLORIA, M.B.A. Bioactive amines. In: Hui, H.; Nollet, L.L. (Org). **Handbook of food science: technology and engineering**. New York: Mareei Dekker, v.4, p.38, 2005.

GRANDI, T.S.M.; TRINDADE, J.A. Plantas medicinais de Minas Gerais, Brasil. In: Congresso Nacional de Botânica, 1989, Cuiabá. **Anais...** Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, 1989, 406p.

GRAVES, A.H. Breve resumo histórico do uso das plantas na medicina. **Rev FI Med**, v. 12, n.2, p.43-65, 1945.

HENRY, A.; CROWTHER, C. Patterns of medication during and prior to pregnancy: the MAP study. Aust. Nz. **Obstetrics & Gynecology**, v.40, p.165-172, 2000.

HIGUCHI, T. **Biochemistry and molecular biology of wood**. Berlim: Springer-Verlag, 1997. 362p.

HOROVITZ, D.D.G.; LLERENA JR, J.C.; MATTOS, R.A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cad Saúde Pública**, v. 21, n.4, p:1055-64, 2005.

MACIEL, M. A. M., PINTO, A. C.; VEIGA JR., V. F. GRYNBERG, N. F., ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím. Nova**, v.25, n.3, p. 429-438, 2002.

MAGALHÃES, A. **Perfil etnobotânico e conservacionista das comunidades de entorno da reserva natural Serra das Almas, Ceará - Piauí, Brasil**. 2006. 68 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) - Programa Regional de Pós-Gaduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

MANN, J. **Secondary metabolism**. 2 ed. New York : Oxford University Press, 1987, 374p.

MARTINS, E.R., CASTRO, D.M., CASTELLANI, D.C., DIAS, J.E. **Plantas medicinais**. 3ed. Viçosa: Editora UFV, 2000. 220p.

MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais: guia de seleção de plantas medicinais do nordeste do Brasil**. Fortaleza: IOCE, v.2, 1989, 144p.

MENEGOLA, E.; BROCCIA, M.L.; PRATI, M.; GIA, E. Postcoital antifertility activity of aminoalcohols, **Reprod. Toxicol.**, v.12, n.3, p.371-378, 1998.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia clínica**. Tradução da 7ª edição americana. São Paulo: Elsevier, 2004. p.609.

OLIVEIRA, F.Q.; GONÇALVES, I.A. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos e potencial de toxicidade por usuários de belo horizonte, minas gerais. **REF**, v.3, n.2, p.36-41, 2006.

REVEAL, J.L. **Vascular plant family nomenclature: lists of the flowering plant taxa accepted by Cronquist, Dahlgren, Reveal, Takhtajan & Thorne**. Norton-Brown Herbarium, Rm. 1211 H.J. Patterson Hall, University of Maryland, College Park, MD 20742-5815, U.S.A.

Disponível em: <http://.plantsystematics.org/reveal/pbio/pb250/dahl1.html>. Acesso 23 jun. 2008.

SCHÜLER-FACCINI, L.; LEITE, J.C.L.; SANSEVERINO, M.T.V.; PERES, R.M. Avaliação de teratógenos na população brasileira. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.7, n.1, p.65-71, 2002.

SHU, Y.Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical dusty perspective. **J Nat Prod**, v.61, p.1053-71, 1998.

SILVEIRA, S.M.C. et al. Perfil hematológico de ratas prenhes tratadas com *Cereus jamacaru*. In: XXI REUNIÃO ANUAL DA FESBE. **Anais...** 23 a 26 de agosto, Águas Lindóia, 2006.

SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMAN, G., et al. **Farmacognosia – da planta ao medicamento**, 3 ed. Porto Alegre: Editora Universitária, 2001, p.13-23.

SOUZA, I.A., LIMA, M.C.A.; MELO, U.B.C.; HIGINO, J.S. Antitumour properties of *Cereus jamacaru* on an experimental model of cancer in: fundamental e Clinical Pharmacology. 3rd meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR). Lyon, **Abstracts...** Lyon, 2001, v.15, p.148.

SOUZA, I.A.; MELO, U.B.C.; LIMA, M.C.A.; HIGINO, J.S. 2000. Atividade toxicológica do extrato bruto do *Cereus jamacaru* DC. IX Congresso da organização de farmacêuticos Ibero-Latinoamericanos, v.1. Salvador. **Anais...** Salvador, 2000.

STICKEL, F.; BAUMULLER, H.M.; SEITZ, K.; VASILAKIS, D.; SEITZ, G.; SEITZ, H.K. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). **J. Hepatol**, v.39, n.1, p.62-7, 2003.

STICKEL, F.; SEITZ, H.K. The efficacy and safety of comfrey. **Public Health Nutrition**, v.3, n.4, p.501-8, 2000.

TEIXEIRA, S.A.; MELO, J.I.M. Plantas medicinais utilizadas no município de Jupi, Pernambuco, Brasil. **Iheringia, Série Botânica**, v.61, n.1-2, p.5-11, 2006.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson genética médica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.339.

WEBSTER, W.S. Teratogen update: congenital rubella. **Teratology**, v.58, p.13-23, 1998.

WEBSTER, W.R.; FREEMAN, J.A.D. Is this drug safe in pregnancy? **Reprod Toxicol**, v.15, p.619-29, 2001.

WHITTON, P.A.; LAU, A.; SALISBURY, A.; WHITEHOUSE, J.; EVANS, C.S. Kava lactones and the kava-kava controversy. **Phytochemistry**, v.64, n.3, p.673-9, 2003.

WHEATON, T.A.; STEWART, I. Biosynthesis of synephrine in citrus. **Phytochemistry**, v.8, p.85-92, 1969.





## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Escopo e política
- Forma e preparação de manuscritos
- Envio de manuscritos

ISSN 0102-695X *versão impressa*

ISSN 1981-528X *versão online*

### Escopo e política

A **Revista Brasileira de Farmacognosia** (Brazilian Journal of Pharmacognosy) é um periódico destinado à publicação de trabalhos científicos originais, artigos de revisão e divulgação no campo da Farmacognosia ("O estudo dos produtos naturais biologicamente ativos").

**Artigos Originais** (em português, inglês ou espanhol): refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão, etc, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho.

**Artigos de Revisão** (em português, inglês ou espanhol): destinados à apresentação do progresso em uma área específica da Farmacognosia, contendo uma visão crítica, com o objetivo principal de beneficiar clientela formada por pós-graduandos e não-especialistas da área. Os Editores da RBFAR poderão, eventualmente, convidar pesquisadores qualificados para submeter artigo de revisão. É desejável que o autor tenha publicações na referida área.

**Artigos de Divulgação** (em português, inglês ou espanhol): apresentação de algum aspecto ou área da Farmacognosia, redigido de forma didática, com o objetivo de beneficiar clientela formada por estudantes de graduação, pós-graduação, não-especialistas na área, farmacêuticos e professores de áreas afins.

### Forma e preparação de manuscritos

#### 1. NORMAS GERAIS

**1.1** Todos os manuscritos submetidos devem ser inéditos. A publicação simultânea de manuscritos descrevendo o mesmo trabalho em diferentes periódicos não é aceitável. Os direitos de publicação passam a ser da **Revista Brasileira Farmacognosia**, inclusive traduções; publicações subseqüentes são aceitas desde que citada a fonte.

**1.2** A **Revista Brasileira Farmacognosia** recebe para publicação trabalhos científicos originais, revisões e divulgações escritos em Português, Espanhol ou Inglês. O conteúdo dos trabalhos é de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial.

**1.3** A **Revista Brasileira de Farmacognosia** submeterá todos os manuscritos recebidos à análise de consultores *ad hoc*, cujos nomes permanecerão em sigilo e que terão a autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação, podendo inclusive, reapresentá-los ao(s) autor(es) com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista.

**1.4** Toda idéia e conclusão apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial.

**1.5** Todos artigos envolvendo estudos com humanos ou animais deverão ter Pareceres dos Comitês de Ética de Pesquisa em Seres Humanos ou em Animais das instituições a que pertencem os autores, autorizando tais estudos.

**1.6** Todo material vegetal utilizado na pesquisa descrita no trabalho deve ter a indicação do seu local de coleta (inclusive coordenadas obtidas por GPS, se possível), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e a localização da exsiccata. Os autores devem estar preparados para fornecer evidência documental de que a aprovação para a coleta foi concedida pela autoridade apropriada no país de origem.

## 2. NORMAS PARA A ELABORAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES

**2.1** Os autores devem manter uma cópia (eletrônica e impressa) do manuscrito submetido, para o caso de possível perda ou danos causados ao original enviado à revista.

**2.2** As Figuras (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) deverão ser apresentadas em folhas separadas e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As respectivas legendas deverão ser claras, concisas, sem abreviaturas e localizadas abaixo das figuras. Suas respectivas posições no texto deverão ser indicadas, preferentemente, logo após sua citação no corpo do trabalho. No caso de fotografias ou desenhos feitos a mão livre, estes deverão ser colocados em envelopes à parte, em perfeito estado e devidamente identificados no verso, a lápis.

**2.3** As Tabelas e os Quadros deverão ser apresentados em folhas separadas e numerados consecutivamente em algarismos arábicos. As tabelas (dados numéricos) não podem ser fechadas por linhas laterais. As respectivas legendas deverão ser claras, concisas, sem abreviaturas e localizadas na parte superior dos mesmos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto, onde as tabelas e os quadros serão intercalados, preferentemente, logo após sua citação no corpo do trabalho.

## 3. FORMATAÇÃO DO TEXTO E CONTEÚDO DO TRABALHO

**3.1** Os originais deverão ser redigidos e digitados em folhas de papel tamanho A4 ou carta, espaço duplo, fonte tipo Times New Roman, tamanho 12, com texto justificado, margem de 2cm em cada um dos quatro lados, e perfazendo o total de, no máximo, 15 e, no mínimo, 5 páginas, incluindo figuras, tabelas e quadros.

**3.2 Título e subtítulo:** Deverão estar de acordo com o conteúdo do trabalho, levando em conta o âmbito e objetivos da Revista. Estes deverão estar escritos em caixa baixa, negritados, fonte tipo Times New Roman, tamanho 14. Para os trabalhos redigidos nas línguas Portuguesa e Espanhola, providenciar também versão do título para a língua Inglesa, o qual acompanhará o Abstract.

**3.3 Autores:** Os nomes dos autores devem vir abaixo do título, centralizados. O nome e os sobrenomes devem aparecer na ordem correta, sendo obrigatório que o primeiro (nome) e o último (sobrenome) apareçam por extenso (ex. Carlos N.U. Silva ou Carlos N. Ubiratan Silva). No caso de vários autores, seus nomes deverão ser separados por vírgulas.

**3.4 Filiação dos autores:** Após o nome de cada autor deverá constar um número Arábico, sobrescrito, que indica sua instituição de procedência e, deverá aparecer logo abaixo da nominata dos autores, também centralizado e com endereços completos, inclusive o CEP da cidade. Deve-se assinalar o nome do autor principal com um asterisco sobrescrito, para o qual toda correspondência deverá ser enviada. O endereço eletrônico, telefone e fax do autor principal aparecerão na primeira página do trabalho como uma nota de rodapé.

**3.5 Resumo em português:** Deverá apresentar concisamente o trabalho destacando as informações de maior importância, expondo metodologia, resultados e conclusões. Permitirá avaliar o interesse pelo artigo, prescindindo de sua leitura na íntegra. Dever-se-á dar destaque ao Resumo como tópico do trabalho (máximo de 200 palavras).

**3.6 Unitermos:** Deverão identificar/representar o conteúdo do artigo. Observar o limite máximo de 6 (seis). São importantes para levantamentos em banco de dados, com o objetivo de localizar e valorizar o artigo em questão. Deverão vir separados por vírgula.

**3.7 Abstract:** Os trabalhos redigidos nas línguas Portuguesa e Espanhola devem vir acompanhados também da versão do resumo para a língua Inglesa. Evitar traduções literais. Quando não houver domínio deste idioma, consultar pessoas qualificadas. O Abstract deve ser encabeçado por versão do título na língua inglesa.

**3.8 Keywords:** Unitermos em inglês. Também em número máximo de 6 (seis) e separados por vírgula.

**3.9 Introdução:** Deverá estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma área. Extensas revisões da literatura deverão ser substituídas por referências a publicações mais recentes, onde estas revisões tenham sido apresentadas e estejam disponíveis.

**3.10 Material e Métodos:** A descrição dos materiais e dos métodos usados deverá ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e a reprodução do trabalho. Processos e técnicas

já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, deverão ser referenciados por citação.

**3.11 Resultados:** Deverão ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e, sempre que possível, ser acompanhados de tabelas e figuras adequadas. Os dados, quando pertinentes deverão ser submetidos a uma análise estatística.

**3.12 Discussão:** Deverá ser restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, evitando-se inferências não baseadas nos mesmos. Opcionalmente, Resultados e Discussão poderão ser apresentados num único item.

**3.13 Agradecimentos:** Este item é opcional e deverá vir antes das Referências Bibliográficas.

## 4. REFERÊNCIAS

A formatação das referências deve ser padronizada em conformidade com as exigências da revista, como é mostrado abaixo:

### 4.1 Referência dentro do texto:

- No início da citação: autor em caixa baixa, seguido do ano entre parênteses. Ex. Pereira (1999).
- No final da citação: autor em caixa baixa e ano - ambos entre parênteses. Ex. (Silva, 1999) ou (Silva; Souza, 1998) ou (Silva; Souza; Dias, 2000) ou (Silva et al., 1999) ou (Silva et al., 1995a,b).
- Citação textual: colocar, também, a página . Ex. (Silva, 1999, p.24)

**4.2** As Referências Bibliográficas serão ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor, em caixa baixa e em ordem crescente de data de publicação. Deve-se levar em consideração as seguintes ocorrências:

#### 4.2.1 Revista:

Será utilizado a abreviatura do periódico, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizado e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo.

- Vargas TOH 1996. Fatores climáticos responsáveis pela morte de borboletas na região sul do Brasil. *Rev Bras Assoc Entomol* 11: 100-105.

No caso especial da revista citada não ser de fácil acesso, é recomendado citar o seu número de Chemical Abstracts, como segue:

- Qu W, Li J, Wang M 1991. *Chemical studies on Helicteres isora* L. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* 22: 203-206, apud *Chemical Abstracts* 116: 124855r.

Numa citação de citação, colocar o nome das fontes em itálico.

- Wax ET 1977. Antimicrobial activity of Brazilian medicinal plants. *J Braz Biol Res* 41: 77-82, apud *Nat Prod Abs* 23: 588-593, 1978.

#### 4.2.2 Livro:

- Costa AF 1996. *Farmacognosia*. Lisboa: Calouste Gulbenkian.

#### 4.2.3 Capítulo de livro:

- Farias CRM, Ourinho EP 1999. Restauração dentária. In: Goldaman, G.T. (org.) *A nova odontologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.95-112.

#### 4.2.4 Tese e Dissertação:

- Lima N 1991. *Influência da ação dos raios solares na germinação do nabo selvagem*. Campinas, 755p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Campinas.
- Romero MAV 1997. *Estudo químico de Brunfelsia hopeana Benth e do mecanismo de ação da escopoletina*. João Pessoa, 119p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Produtos naturais, Universidade Federal da Paraíba.

#### 4.2.5 Congressos:

- Thomas G, Selak M, Henson PM 1996. Estudo da fração aquosa do extrato etanólico das folhas de *Cissampelos sympodialis* em neutrófilos humanos. *XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*. Florianópolis, Brasil.

#### 4.2.6 Patentes:

Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

- Ichikawa M, Ogura M, Lijima T 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396*, apud *Chemical Abstracts 105: 178423q*.

#### 4.2.7 Páginas Internet:

- <http://www.mobot.org>, acessada em maio de 2006.

### 5. CUSTOS

A Revista custeará integralmente os trabalhos de até 15 páginas, incluindo tabelas e figuras. Acima deste número de páginas, as despesas correrão por conta do(s) autor(es). Na versão impressa não serão publicados fotografias coloridas porque fica bastante dispendioso financeiramente, a não ser que o(s) autor(es) custeiem sua publicação, independente do número de páginas do trabalho. Entretanto, quando um trabalho contiver Figura(s) colorida(s) serão produzidos dois arquivos, um para impressão (Gráfica) em preto-e-branco e outro para Web, colorido, que ficará disponibilizado na Home Page do Scielo e no site da revista.

#### Envio de manuscritos

Os trabalhos deverão ser enviados, inicialmente, em três cópias impressas, utilizando-se o programa Word for Windows. Quando da aceitação do trabalho, após as devidas correções, deverão ser enviados um CD contendo o arquivo do trabalho e uma cópia impressa. Toda correspondência deverá ser enviada ao Editor-Chefe da Revista, conforme endereço abaixo:

**Revista Brasileira de Farmacognosia**  
Prof. José Maria Barbosa Filho - Editor Chefe  
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica  
Universidade Federal da Paraíba  
Caixa Postal 5072  
58051-970, João Pessoa - PB - Brasil

Na carta de encaminhamento é solicitado a indicação de cinco prováveis referees, de outras instituições, com seus endereços postais e eletrônicos. A qualificação do trabalho será atestada por, no mínimo, dois consultores, indicados pela Editoria.





## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais - RBPM** é publicação trimestral e destina-se à divulgação de trabalhos científicos originais, revisões bibliográficas e notas prévias, que deverão ser inéditos e contemplar as grandes áreas relativas ao estudo de plantas medicinais.

Manuscritos que envolvam ensaios clínicos deverão vir acompanhados de autorização de Comissão de Ética constituída, para realização dos experimentos. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol, sendo sempre obrigatória a apresentação do resumo em português e em inglês, independente do idioma utilizado. Os artigos devem ser enviados por email: [rbpm@ibb.unesp.br](mailto:rbpm@ibb.unesp.br), com letra Arial 12, espaço duplo, margens de 2 cm, em Word for Windows. Artigos muito extensos, fotografias e gráficos coloridos podem ser publicados, a critério do Corpo Editorial, se o autor se comprometer, mediante entendimentos prévios, a cobrir parte das despesas de publicação. No e-mail, enviar telefone para contatos mais urgentes.

## REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS E NOTAS PRÉVIAS

Revisões e Notas prévias deverão ser organizadas basicamente em: Título, Autores, Resumo, Palavras-chave, Abstract, Key words, Texto, Agradecimento (se houver) e Referência.

### ARTIGO CIENTÍFICO

Os artigos deverão ser organizados em:

**TÍTULO:** Deverá ser claro e conciso, escrito apenas com a inicial maiúscula, negrito, centralizado, na parte superior da página. Se houver subtítulo, deverá ser em seguida ao título, em minúscula, podendo ser precedido de um número de ordem em algarismo romano. Os nomes comuns das plantas medicinais devem ser seguidos pelo nome científico entre parênteses, verificado em [www.tropicos.org](http://www.tropicos.org) e [www.ipni.org](http://www.ipni.org).

**AUTORES:** Começar pelo último sobrenome dos autores por extenso (nomes intermediários somente iniciais, sem espaço entre elas) em letras maiúsculas, 2 linhas abaixo do título. Após o nome de cada autor deverá ser colocado um número sobrescrito que deverá corresponder instituição e endereço (CEP, cidade, país). Indicar o autor que deverá receber a correspondência, com e-mail. Os autores devem ser separados com ponto e vírgula.

**RESUMO:** Deverá constar da mesma página onde estão o título e os autores, duas linhas abaixo dos autores. O resumo deverá ser escrito em um único parágrafo, contendo objetivo, resumo do material e método, principais resultados e conclusão. Não deverá apresentar citação bibliográfica.

**Palavras-chave:** Deverão ser colocadas uma linha abaixo do resumo, na margem esquerda, podendo constar até cinco palavras, separadas com vírgula.

**ABSTRACT:** Apresentar o título e resumo em inglês, no mesmo formato do redigido em português, com exceção do título, em negrito, apenas com a inicial em maiúscula, que virá após a palavra **ABSTRACT**.

**Key words:** Abaixo do abstract deverão ser colocadas as palavras-chave em inglês, podendo constar até cinco palavras, separadas com vírgula.

**INTRODUÇÃO:** Na introdução deverá constar breve revisão de literatura e os objetivos do trabalho. As citações de autores no texto deverão ser feitas de acordo com os seguintes exemplos: Silva (1996); Pereira & Antunes (1985); (Souza & Silva, 1986) ou quando houver mais de dois autores Santos et al. (1996).

**MATERIAL E MÉTODO:** Deverá ser feita apresentação completa das técnicas originais empregadas ou com referências de trabalhos anteriores que as descrevam. As análises estatísticas deverão ser igualmente referenciadas. Na metodologia deverão constar os seguintes dados da espécie estudada: nome científico com autor; nome do herbário onde a excisada está depositada e o respectivo número (*Voucher Number*).

**RESULTADO E DISCUSSÃO:** Poderão ser apresentados separados ou como um só capítulo, podendo conter no final conclusão sumarizada.

**AGRADECIMENTO:** deverá ser colocado neste capítulo (quando houver).

**REFERÊNCIA:** As referências devem seguir os exemplos:

**Periódicos:** AUTOR(ES) separados por ponto e vírgula, sem espaço entre as iniciais. Título do artigo.

**Nome da Revista, por extenso,** volume, número, página inicial-página final, ano.

KAWAGISHI, H. et al. Fractionation and antitumor activity of the water-insoluble residue of *Agaricus blazei* fruiting bodies. **Carbohydrate Research**, v.186, n.2, p.267-73, 1989.

**ATENÇÃO:** Artigos que não estiverem de acordo com essas normas serão devolvidos.

**Observação:** São de exclusiva responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos trabalhos. Contudo, reserva-se ao Corpo Editorial, o direito de sugerir ou solicitar modificações que julgarem necessárias.

**Livros :** AUTOR. **Título do livro.** Edição. Local de publicação: Editora, Ano. Total de páginas.

MURRIA, R.D.H.; MÉNDEZ, J.; BROWN, S.A. **The natural coumarins:** occurrence, chemistry and biochemistry. 3.ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 1982. 702p.

**Capítulos de livros:** AUTOR(ES) DO CAPÍTULO. Título do Capítulo. In: AUTOR (ES) do LIVRO. **Título do livro:** subtítulo. Edição. Local de Publicação: Editora, ano, página inicial-página final.

HUFFAKER, R.C. Protein metabolism. In: STEWARD, F.C. (Ed.). **Plant physiology:** a treatise. Orlando: Academic Press, 1983. p.267-33.

**Tese ou Dissertação:** AUTOR. **Título em destaque:** subtítulo. Ano. Total de páginas. Categoria (grau e área de concentração) - Instituição, Universidade, Local.

OLIVEIRA, A.F.M. **Caracterização de Acanthaceae medicinais conhecidas como anador no nordeste do Brasil.** 1995. 125p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Botânica) - Departamento de Botânica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

**Trabalho de Evento:** AUTOR(ES). Título do trabalho. In: Nome do evento em caixa alta, número, ano, local. **Tipo de publicação em destaque...** Local: Editora, ano. página inicial-página final.

VIEIRA, R.F.; MARTINS, M.V.M. Estudos etnobotânicos de espécies medicinais de uso popular no Cerrado. In: INTERNATIONAL SAVANNA SYMPOSIUM, 3., 1996, Brasília. **Proceedings...** Brasília: Embrapa, 1996. p.169-71.

**Publicação Eletrônica:**

AUTOR(ES). Título do artigo. **Título do periódico em destaque,** volume, número, página inicial-página final, ano. Local: editora, ano. Páginas. Disponível em: <[http:// www.....](http://www.....)>. Acesso em: dia mês (abreviado) ano.

PEREIRA, R.S. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **Revista de Saúde Pública,** v.38, n.2, p.326-8, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 18 abr. 2005.

Não citar resumos e relatórios de pesquisa a não ser que a informação seja muito importante e não tenha sido publicada de outra forma. Comunicações pessoais devem ser colocadas no rodapé da página onde aparecem no texto e evitadas se possível. Devem ser, também, evitadas citações do tipo Almeida (1994) citado por Souza (1997).

**TABELAS:** Devem ser inseridas no texto, com letra do tipo Arial 10, espaço simples. A palavra TABELA (Arial 12) deve ser em letras maiúsculas, seguidas por algarismo arábico, quando citadas no texto devem ser em letras minúsculas (Tabela).

**FIGURAS:** As ilustrações (gráficas, fotográficas, desenhos, mapas) devem ser em letras maiúsculas seguidas por algarismo arábico, Arial 12, inseridas no texto. Quando citadas no texto devem ser em letras minúsculas (Figura). As legendas e eixos devem ser em Arial 10, enviadas em arquivos separados, com resolução 300 DPI, 800 x 600, com extensão JPEG, para impressão de publicação.

**Processo de avaliação:** Os manuscritos são analisados por pelo menos dois pareceristas, segundo roteiro de análise, baseado principalmente no conteúdo científico. Os pareceristas recomendarão a aceitação, com ou sem necessidade de retornar; recusa ou sugerir reformulações, que neste caso, o artigo reformulado retornará aos pareceristas para avaliação final. Quando no mínimo 2 pareceristas aprovarem, sem necessidade de retornar, o artigo estará pronto para ser publicado. Os nomes dos pareceristas permanecerão em sigilo, omitindo-se também perante estes os nomes dos autores.

**Direitos autorais:** Ao encaminhar um manuscrito para a revista, os autores devem estar cientes de que, se aprovado para publicação, o copyright do artigo, incluindo os direitos de reprodução em todas as mídias e formatos, deverá ser concedido exclusivamente para a Revista Brasileira de Plantas Medicinais. A revista não recusará as solicitações legítimas dos autores para reproduzir seus artigos.





## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

Forma e preparação de manuscritos

Envio dos manuscritos

ISSN 1516-9332 *versão impressa*

ISSN 1809-4562 *versão online*

A **REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** tem por finalidade publicar os seguintes tipos de publicação: Artigos originais relacionados com as áreas de conhecimento das Ciências Farmacêuticas, Trabalhos de atualização ou de revisão, que serão incluídos quando solicitados a especialistas pela Comissão de Publicações ou quando submetidos em forma de Abstract para avaliação quanto ao interesse. Ressalta-se a necessidade de se incluir visão crítica dos autores, inserindo os seus trabalhos no tema e avaliando em relação ao estado de arte no País. Notas Prévias relativas a novas metodologias e resultados parciais, cuja originalidade justifique a publicação rápida. Nesse caso, o limite é de 2.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. Pode-se incluir, no máximo, uma figura, tabela e 10 referências. Resenhas elaboradas por especialistas segundo sugestão da Comissão de Publicações. Suplementos temáticos e aqueles relativos a eventos científicos podem ser publicados mediante aprovação prévia da Comissão de Publicações. Os trabalhos elaborados por especialistas nacionais e estrangeiros podem ser apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Devem ser originais e inéditos e destinar-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

### Escopo e política

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem as "Instruções aos autores", são encaminhados ao Editor Científico, que indicará dois revisores especialistas no tema abordado (veja Relação dos Consultores - 2003 e gráfico 10). Após a revisão, cujo caráter anônimo é mantido durante todo o processo, os manuscritos são enviados à Comissão de Publicação, que decidirá sobre a publicação. Manuscritos recusados, passíveis de reformulação, poderão ser re-submetidos após reestruturação, como novo trabalho, iniciando outro processo de avaliação. Manuscritos condicionados à reestruturação serão reavaliados pelos revisores. Manuscritos enviados aos autores para revisão devem retornar à Editoria dentro de, no máximo, dois meses, caso contrário terão o processo encerrado.

### Forma e preparação de manuscritos

#### Instruções para apresentação dos trabalhos

##### 1. Estrutura dos originais

**1.1.Cabeçalho:** constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

**1.2 Resumo (em português):** deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

**1.3 Unitermos:** devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

**1.4 Introdução:** deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

**1.5 Material e Métodos:** a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

**1.6 Resultados e Discussão:** deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em

separado.

**1.7 Conclusões:** Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

**1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT):** deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

**1.9 Unitermos em inglês:** devem acompanhar os unitermos em português.

**1.10 Agradecimentos:** devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

**1.11 Referências:** devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

## 2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

## 3. Informações adicionais

**3.1 Citação bibliográfica:** As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (*em itálico*)

**3.2 Ilustrações:** As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

**3.3 Nomenclatura:** pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

## Envio de manuscritos

Os trabalhos devem ser remetidos por correio eletrônico, anexando à mensagem os arquivos correspondentes.

E-mail: [rbcf@edu.usp.br](mailto:rbcf@edu.usp.br)

Secretaria de edição:

**Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**

Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 950

Caixa Postal 66083

05315-970 - São Paulo - SP - Brasil

Contato telefônico: Fone: (011) 3091.3804 FAX: (011) 3097.8627

© 2009 Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas



# Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada

Diretrizes para Autores

## **SUBMISSÃO DE TRABALHO**

Os manuscritos deverão ser submetidos de preferência no formato eletrônico da revista no seguinte endereço:

## **SUBMISSION OF WORK**

Manuscripts should be submitted preferably in electronic format of the magazine at:

[http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/about/submissions#onlineSubmissions](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/about/submissions#onlineSubmissions)

Cada manuscrito deve ser acompanhado de carta de apresentação assinada pelo autor correspondente.

Each manuscript should be accompanied by a cover letter signed by the corresponding author.

## **A submissão deve ser realizada na seguinte ordem:**

O arquivo texto do manuscrito deve incluir o Título do artigo em português e inglês omitindo a autoria do artigo e da opção Propriedades no Word, informações Institucionais garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, a fim de que fique assegurado o anonimato no processo de avaliação.

As tabelas, figuras e gráficos e outros documentos referentes ao manuscrito também podem ser submetido como arquivo suplementar, respeitando sempre o limite de 2MB por arquivo.

Preparação de artigo original

Os manuscritos devem ser digitados em uma só face, empregando editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior, fonte Times New Roman 12, em folha de papel branco, formato A 4 (210x297mm), mantendo margens laterais de 3 cm e espaço duplo em todo o texto. Todas as páginas devem ser numeradas a partir da página de identificação.

O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: página de identificação, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, figuras, legendas de figuras e tabelas.

## **Página de identificação**

A página de identificação deve ser enviada como arquivo suplementar contendo:

- a) Título do artigo: deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras supérfluas. Os autores devem apresentar versão para o inglês, quando o idioma do texto for português ou espanhol e para o português, quando redigido em inglês ou espanhol.
- b) Autores: Nome e sobrenome de cada autor por extenso.
- c) Afiliação: indicar a afiliação institucional de cada um dos autores.
- d) Autor correspondente: indicar o autor para o qual a correspondência deve ser enviada, com endereço completo, indicando e-mail, telefone e fax.
- e) Título Resumido: o título resumido será usado como cabeçalho em todas as páginas impressas, não deve exceder 40 caracteres.
- f) Suporte financeiro se houver.

## **RESUMO e ABSTRACT:**

Os artigos deverão vir acompanhados do resumo em português e do abstract em inglês. Devem apresentar os objetivos do estudo, abordagens metodológicas, resultados e as conclusões e conter no máximo 200 palavras.

Palavras-chave e Keywords

Deve ser apresentada uma lista de 3 a 6 termos indexadores em português e inglês de acordo com Tesouros da área, por ex.: Medline, DeCS-BIREME Lilacs, etc .

## **INTRODUÇÃO**

Deve determinar o propósito do estudo e oferecer uma breve revisão da literatura, justificando a realização do estudo e destacando os avanços alcançados através da pesquisa.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Devem oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo possa ser repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas podem ser apenas referenciadas.

## **RESULTADOS**

Devem oferecer uma descrição clara e concisa dos resultados encontrados, evitando-se comentários e comparações. Não repetir no texto todos os dados contidos nas figuras e tabelas.

## **DISCUSSÃO**

Deve explorar o máximo possível os resultados obtidos, relacionado-os com os dados já registrados na literatura. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

## **AGRADECIMENTOS**

Devem se restringir ao necessário. O suporte financeiro deve ser incluído nesse item.

## **REFERÊNCIAS**

Devem ser citadas apenas aquelas essenciais ao conteúdo do artigo. Devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com a norma de Vancouver. Nas publicações com até dez autores, citam-se todos; acima, o primeiro seguido da expressão et alii (abreviada et al.). Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Consultar a lista de periódicos indexados no Index Medicus em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>.

Estilo e formato das referências: Os autores devem consultar o guia de estilo NLM's Citing Medicine para obter informações sobre seus formatos recomendados para uma variedade de tipos de referência em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>

### **Artigos de periódicos**

Docherty JR. Subtypes of functional  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  adrenoceptors. Eur J Pharmacol 1998; 361(1):1-15.

Kupfer LE, Bilezidian JP, Robinson RB. Regulation of alpha and beta adrenergic receptors by triiodothyronine in cultured rat myocardial cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1986; 334:275-281.

Araujo N, Kohn A, Katz N. Activity of the artemether in experimental Schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86(Suppl 2):185-8.

Yue WJ, You JQ, Mei JY. Effects of artemether on Schistosoma japonicum adult worms and ova. Acta Pharmacol Sin 1984;5 (2 Pt 1):60-3.

### **Artigo sem volume e número**

Combes A. Etude d'excipients utilisés dans l'industrie pharmaceutique. STP Pharma 1989:766-90.

### **Artigo sem autor**

Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ 1981;283:628.

### **Artigo de periódico no formato eletrônico**

Rocha JSY, Simões BJB, Guedes GLM. Assistência hospitalar como indicador da desigualdade social. Rev Saúde Pública [Internet] 1997 [citado 1998 Mar 23]; 31(5). Disponível em: <http://www.fsp.usp.br/~rsp>.

### **Instituição como autor**

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

### **Instituição como autor e editor**

Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª ed. Brasília (DF); 1999. Ministerio de Salud de Nicaragua. Política nacional de salud 1997-2002: descentralización y autonomía. Managua: Ministerio de Salud; 2002. p.42-9.

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid programme. Washington (DC): The Institute; 1992.

### **Trabalho apresentado em congresso**

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kay SV, eds. Indoor air and human Health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville, TN. Chelsea, MI: Lewis, 1985:69-78.

### **Livros**

Goodman LS. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd. ed. New York: Macmillan; 1955. 1831p.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and practice and industrial pharmacy. 3rd. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. 902p.

### **Capítulos de livros**

Laurenti R. A medida das doenças. In: Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. São Paulo: Artes Médicas; 1992. p.369-98.

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Fisberg RM, Marchioni D, Slater B. Avaliação da dieta em grupos populacionais [Internet]. In: Usos e aplicações das Dietary Reference Intakes – DRIs ILSI/SBAN; 2001. [citado 2004 fev 12]. Disponível em: <http://www.sban.com.br/educ/pesq/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>.

Editores, Compiladores

Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug induced headache. New York: Springer-Verlag; 1988.

### **Livro em CD-ROM**

Martindale: the complete drug reference [book on CD-ROM]. Englewood, CO: Micromedex; 1999. Based on: Parfitt K, editor. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 1999. International Healthcare Series.

### **Dissertação e Tese**

Schultz LF. Atopic dermatitis: etiological studies based on a twin population. [Tese] Copenhagen: laegeforeningen; 1985.

Chorilli M. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo cafeína veiculados em géis hidrofílicos: estudos de estabilidade e liberação in vitro [Dissertação] Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP; 2004.

### **Documentos legais**

Leis publicadas

Brasil. Decreto-Lei n. 7.841 de 8 de agosto de 1945. Código de águas minerais. Diário Oficial da União, 20 ago 1945. p. 194.

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. N. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

European Economic Community. Council Directive 86/188/EEC of 12 May 1986 on the protection of workers related to exposure to noise at work. [Cited 2001 fev 20]. Available from: [http://europa.eu.int/eur-lex/en/consleg/index\\_1986.html](http://europa.eu.int/eur-lex/en/consleg/index_1986.html).

### **Projetos de lei**

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de regulamentações federais

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

### **Patente**

Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Expoxidation process. US patent 3,654,317. 1972 Apr 4.

### **Software**

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

### **Website**

Health on the net foundation [Internet]. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites [cited 1998 June 30]. Available from: <http://www.hon.ch/Conduct.html>.

Hoffman DL. St John's Wort. 1995. [about 4 screens]. [cited 1998 July 16]. Available from: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedica/stjohns.htm>.

### **Preparação de Artigo de Revisão**

Deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante baseando-se em artigos publicados e em resultados do autor. O Artigo de Revisão não deve ultrapassar oito páginas impressas (aproximadamente 24 páginas impressas no manuscrito). Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol.

### **Preparação de Comunicação Breve**

Deve ser breve e direta sendo seu objetivo comunicar resultados ou técnicas particulares. No entanto recebe a mesma revisão e não é publicada mais rapidamente que um artigo original. Deve ser redigida de acordo com as instruções dadas para Artigo Original mas sem subdivisão em capítulos. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato utilizado para Artigo Original. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentadas. O autor deve informar que o manuscrito é uma Comunicação Breve de modo a ser avaliado adequadamente durante o processo de revisão.

### **INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

Citações bibliográficas no texto: Devem ser apresentadas no texto pelo(s) sobrenome(s) dos autores seguida do ano da publicação, conforme os exemplos:

**Um autor:** Croft (1999) ou (Croft, 1999)

**Dois autores:** Sogin & Bacci (1998) ou (Sogin & Bacci, 1998)

**Mais que dois autores:** Kreiger et al. (1990) ou (Kreiger et al., 1990).

## **Ilustrações**

**Figuras:** Fotografias, gráficos, mapas ou ilustrações devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem que aparecem no texto. As legendas correspondentes deverão ser claras e concisas, e devem ser enviadas também em folha separada. Os locais aproximados das figuras deverão ser indicados no texto. Deve-se indicar no verso de cada figura o seu número, o nome do autor e uma seta apontando a orientação correta. A elaboração dos gráficos, mapas e ilustrações deverá ser feita em preto e branco ou em tons de cinza. As fotografias deverão ser encaminhadas em original preto e branco ou com cópia digitalizada em formato tif ou jpg com no mínimo 300dpi. Essas fotos deverão estar em arquivos separados e não inseridas no texto do Word.

**Tabelas:** Devem complementar e não duplicar o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos arábicos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela. Se necessário, utilizar notas de rodapé identificadas.

**Ética:** Os pesquisadores que utilizam em seus trabalhos experimentos com seres humanos, ou material biológico humano, devem observar as normas vigentes editadas pelos órgãos oficiais. Os trabalhos que envolvem experimentos que necessitam de avaliação do Comitê de Ética deverão ser acompanhados de cópia do parecer favorável.

Os manuscritos que não estiverem de acordo com as Instruções aos autores não serão analisados.

### **Endereço para correspondência**

Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Rodovia Araraquara-Jaú, km 01 - Caixa Postal 502  
14801-902 Araraquara, SP- Brasil.

### **Itens de Verificação para Submissão**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, justificar em "Comentários ao Editor".
2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word. (Não ultrapassar os 2MB por arquivo submetido).  
A identificação de autoria deste trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos). Em caso de citação de autores, "Autor" e ano são usados na bibliografia e notas de rodapé, ao invés de Nome do autor, título do documento, etc.
3. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico ao invés de sublinhar (exceto em endereços URL); com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final.
4. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na seção Sobre a Revista.

### **Declaração de Direito Autoral**

Os manuscritos aceitos e publicados são de propriedade da Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.

Os originais deverão ser acompanhados de documentos de transferência de direitos autorais contendo assinatura dos autores.

É vedada a submissão integral ou parcial do manuscrito a qualquer outro periódico. A responsabilidade do conteúdo dos artigos é exclusiva dos autores.

É vedada a tradução para outro idioma sem a autorização escrito do Editor ouvida a Comissão Editorial.

### **Política de Privacidade**

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou à terceiros.





## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

ISSN 0370-372X

ISSN 2176-0667

A Revista Brasileira de Farmácia (Brazilian Journal of Pharmacy) é um periódico, da Associação Brasileira de Farmacêuticos, de publicação trimestral, cuja missão é publicar trabalhos originais de autores brasileiros e estrangeiros relativos às Ciências Farmacêuticas e áreas afins.

Antes de enviar seu manuscrito para a Revista Brasileira de Farmácia (RBF) siga os passos abaixo, detalhadamente, para garantir a boa apresentação do trabalho e agilizar o processo editorial. As normas estarão disponíveis sempre nas últimas páginas do último fascículo de cada ano da Revista, e na internet no endereço <http://www.revbrasfarm.org.br> em arquivo intitulado: NORMAS-RBF.pdf.

Revise seu texto cuidadosamente, observando as normas vigentes e o emprego correto da língua portuguesa. A revisão dos trabalhos é de inteira responsabilidade dos próprios autores. O título e o resumo em inglês são obrigatórios, pois através dele é possível consultas nos index internacionais. Trabalhos que não possuem títulos em português e inglês, resumo, palavras-chave, abstract e keywords não serão submetidos ao processo editorial pelo Comitê Editorial. O Comitê Editorial não aprovará manuscritos incompletos para a continuidade do processo editorial.

## CRITÉRIOS PARA PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Aceita-se para análise manuscritos originais na língua portuguesa e inglesa, nos seguintes formatos:

**(a) Artigo Original:** refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa científica e concluída, segundo a metodologia científica, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

**Introdução:** apresentar o problema de estudo, destacar sua importância e lacunas de conhecimento, com revisão da literatura; incluir objetivos e outros elementos necessários para situar o tema da pesquisa.

**Material e métodos:** incluir de forma objetiva e completa a natureza/tipo do estudo; dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção; material; equipamentos; procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados; tratamento estatístico/categorização dos dados; informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa ou pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, para todos os trabalhos envolvendo estudos com humanos ou animais, respectivamente. Deverá ser encaminhado pelo correio uma cópia assinada desse documento. Todo material vegetal utilizado na pesquisa descrita no trabalho deve ter a indicação do seu local de coleta, o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

**Resultados e discussão:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica, utilizando ilustrações (figuras e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas.

**Conclusões:** apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

**(b) Artigo de Revisão:** destinados à apresentação do progresso em uma área específica das Ciências Farmacêuticas, tem o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente.

É imprescindível que, na referida área, o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter ao Conselho Editorial, por e-mail, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho. O material será analisado pelos editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas da RBF, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O Conselho Editorial da RBF poderá, eventualmente, convidar pesquisadores qualificados para submeter artigo de revisão.

**(c) Relato de caso:** refere-se a descrições de experiências de assistência, ensino, pesquisa e extensão na área das ciências farmacêuticas ou afins, para divulgar aspectos inéditos e originais envolvidos.

**(d) Biografia:** constitui-se na história de vida de pessoa que tenha contribuído com a Farmácia ou áreas afins. Deve conter introdução, desenvolvimento, conclusão e referências; E evidenciar o processo de coleta de dados que permitiu a construção biográfica.

**(e) Assunto Geral:** abordagem de assuntos de interesse geral dos farmacêuticos e profissionais da área de saúde, tais como política científica, programas de graduação e pósgraduação, história da farmácia, etc.

Os manuscritos deverão ser escritos preferencialmente na ortografia adotada no Brasil em aplicativos compatíveis com o Microsoft Word. O manuscrito deverá ser formatado em A4, com margens de 2,5 cm, espaçamento de 1,5 cm, na fonte Times New Roman, tamanho 12, com linhas e páginas numeradas a partir do título até as referências e 15 páginas no máximo (não contabilizado as ilustrações).

Deve-se adotar no texto apenas as abreviações padronizadas. A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso.

O recurso de itálico deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores no texto do manuscrito, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações (tabelas, gráficos, figuras, mapas, gravuras, esquemas e fotos), devem ser apresentadas o mais próximo possível do texto, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. As fotos deverão evitar a identificação de pessoas ou apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.

Todos os manuscritos deverão ser submetidos exclusivamente através do e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br). Os autores deverão informar a área de concentração (Apêndice 1), a categoria do manuscrito (artigo original, artigo de revisão, relato de experiência, biografia, assunto geral ou editorial); apresentar carta de encaminhamento ao editor (Apêndice 2) e declaração de originalidade e cessão de direitos autorais (Apêndice 3).

É responsabilidade dos autores reconhecerem e informar ao Conselho Editorial a existência de conflitos de interesse que possam exercer qualquer influência em seu manuscrito. Desta forma, as relações financeiras ou de qualquer outra ordem deverão ser comunicadas por cada um dos autores em declarações individuais (Apêndice 4).

No processo de submissão, os manuscritos originais deverão ser subdivididos com os seguintes subtítulos na seqüência: Título, Autores, Endereço, Resumo\*, Palavras-chave\*, Abstract\*, Keywords\*, Introdução\*, Material e Métodos\*, Resultados e Discussão\*, Conclusão\*, Agradecimentos\* (Opcional) e Referências\*. Esses itens\* deverão ser digitados em letras maiúsculas, na fonte Times New Roman, tamanho 12, centralizado, em negrito e não deverão ser numerados.

O título, com no máximo vinte palavras, deverá ser conciso, informativo e digitado em negrito com letras minúsculas, na fonte Times New Roman, tamanho 12, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos.

A um espaço abaixo do título, centralizado, separados por vírgula deve-se inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira de cada nome. O último autor deverá estar separado dos demais pelo símbolo &. O sobrenome de cada autor deverá ter um índice numérico sobrescrito, que fornecerá informação sobre sua filiação profissional.

Prenome Aaaa Bbbb Sobrenome1, José Cc Silva-Santos2 & Mario Silva- Neto3\*

O parágrafo seguinte deverá conter o endereço institucional de cada autor e o e-mail do autor correspondente, conforme exemplo abaixo:

**1. Acadêmico de Farmácia/Pós-Graduando.** Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

**2. Colaborador/Pesquisador.** Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

**3. Docente orientador/Pesquisador orientador.** Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

\* E-mail do autor correspondente (Mario Silva-Neto): [silva@abcd.uffff.br](mailto:silva@abcd.uffff.br)

\* Preferência para e-mail institucional.

O resumo não deverá exceder 200 palavras, deverá conter informações sucintas sobre o objetivo da pesquisa, os materiais experimentais, os métodos empregados, os resultados e a conclusão.

Os descritores (palavras-chave / keywords) são palavras fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitos entre 3 e 6 descritores que não estejam citadas no título. Após a seleção desses descritores, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor(es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave deverão ser separadas por ponto e a primeira letra de cada palavra deverá ser maiúscula.

Deverá ser adotado o Sistema Internacional (SI) de medidas.

As equações deverão ser editadas utilizando software compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos.

A revista recomenda que pelo menos oitenta por cento (80%) das referências bibliográficas tenham menos de 10 anos e não ultrapassem o número total de 30 referências.

Tabelas, Gráficos e Ilustrações: As tabelas e quadros devem apresentar um título breve e serem numerados consecutivamente com algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citados no texto. As tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com os seus respectivos símbolos. Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela. As figuras devem conter legenda e fonte quando for extraída de obra publicada. As ilustrações (figuras, mapas, gravuras, esquemas e fotos) devem ser encaminhadas preferencialmente em preto e branco.

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (LOPES, 2005); para dois autores (SOUZA & SCAPIM, 2005); três ou mais autores, utilizar o primeiro autor seguido por et al. (WAYNER et al., 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor, em caixa alta e em ordem alfabética crescente. A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Deve-se levar em consideração os seguintes exemplos:

Modelos de Referências Estes dados foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

#### **a) Artigos de periódicos:**

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando Journals Database.

Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

AUTOR(ES)\*. Título do artigo em negrito. Título do periódico em itálico, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): páginas inicial - final do artigo e ano de publicação.

GALATO, D. & ANGELONI, L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. Rev. Bras. Farm. 90(1): 14 – 18, 2009.

**\*OBS. Quando há mais de 3 autores, indicam-se os três primeiros, seguidos da expressão et al. (abreviatura do latim et alii, outros).**

#### **b) Livros:**

- Com 1 autor AUTOR. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas. CASCIATO, D.A. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p. • Com 2 autores LAKATOS, E.M. & MARCONI, M.A. Metodologia Científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p. • Com autoria corporativa BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.
- Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra): AUTOR(es) da obra. Título do capítulo. In: \_\_\_\_\_. Título da obra. Cidade: Editora, ano de publicação. Paginação da parte referenciada. RANG, H.P.; DALE M.M.; RITTER, J.M. et al. Quimioterapia do câncer. In: \_\_\_\_\_. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809. • Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

AUTOR(es) do capítulo. Título da parte referenciada. In: AUTOR(ES) da obra (ou editor etc.) Título da obra. Cidade: Editora, ano de publicação. Paginação da parte referenciada.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G. & PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O. (Org.) et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

- Citação indireta

Utiliza-se apud (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor.

HELPER, C.D. 1987 Apud BISSON, M.P. Farmácia clínica & atenção farmacêutica. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

#### **c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:**

AUTOR. Título (inclui subtítulo se houver). Ano. Total de páginas. Tipo (Grau) - Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida, Cidade.

SAMPAIO, T.R. Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae. 2008. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia) - Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

**d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):**

AUTOR(es). Título do trabalho. In: NOME DO EVENTO, no do evento, ano, cidade de realização do evento. Tipo de publicação gerada pelo evento. Cidade da publicação: Editora ou Instituição responsável pela publicação; ano de edição (nem sempre é o mesmo do evento). Paginação do trabalho ou resumo.

MARCHIORETTO, C.T.; JUNQUEIRA, M.E.R. & ALMEIDA, A.C.P. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. In: REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 54, 2002, Goiânia. Anais. Goiânia: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2002. 1 CD-ROM.

**e) Patentes:** Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

ICHIKAWA, M.; OGURA, M. & LIJIMA, T. 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396, apud Chemical Abstracts 105: 178423q.

**f) Leis, Resoluções e demais documentos**

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 ago. 2009.

**g) Banco / Base de Dados**

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://regional.bvsalud.org>. Acesso em: 27 ago. 2009.

**h) Homepage / Website**

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 20 August 2009. 91 p. Disponível em: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf). Acesso 28 ago. 2009.

O apoio das entidades e/ou órgãos financiadores da pesquisa deverá ser citado, obrigatoriamente, nos Agradecimentos.

Confirmação da submissão: O autor receberá por e-mail um documento com o número do protocolo, confirmando o recebimento do artigo pela RBF. Caso não receba este e-mail de confirmação dentro de 48 horas, entre em contato com o Conselho Editorial da RBF pelo e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br).

A Revista Brasileira de Farmácia submeterá todos os manuscritos recebidos à análise por dois consultores ad hoc, acompanhado de um formulário para a avaliação cega e que terão a autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação, podendo inclusive, rerepresentá-los ao(s) autor(es) com sugestões, para que sejam feitas alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista. Solicita-se aos autores que, na eventualidade de rerepresentação do texto, o façam evidenciando as mudanças através de cores ou marcação de texto. E, apresente uma carta sumarizando as alterações realizadas ou não.

Quando o texto for recusado pelos dois revisores, o manuscrito será devolvido aos autores com uma carta informando que o mesmo recebeu parecer não favorável a publicação na RBF. Quando um dos avaliadores recusa e o outro aceita para publicação, o Conselho Editorial encaminhará o manuscrito para um terceiro revisor. Se este recusar, o manuscrito será não recomendado para publicação; se for aceito, o processo continua até sua publicação final.

Os nomes dos autores e dos avaliadores dos manuscritos permanecerão em sigilo.

Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar o termo de publicação após a diagramação do artigo.

Qualquer tipo de solicitação ou informação quanto ao andamento ou publicação do artigo poderá ser solicitado através do e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br) ou pelos telefones: 0 (xx) 21 2233-3672/ 2263-0791, baseado no número do protocolo recebido pelo autor correspondente.

O Conselho Editorial da RBF reserva-se o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

O Conselho Editorial da Revista tem plena autoridade de decisão sobre a publicação de manuscritos, quando os mesmos apresentem os requisitos adotados para a avaliação de seu mérito científico, considerando-se sua originalidade, qualidade, clareza e conhecimento da literatura. Toda idéia e conclusão apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial da RBF.

#### **ITENS DE VERIFICAÇÃO PARA SUBMISSÃO**

Como parte do processo de submissão, os autores deverão verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. O manuscrito encontra-se no escopo da Revista Brasileira de Farmácia.
2. A contribuição é original, inédita e não está sendo avaliada por outra revista.
3. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word.
4. O e-mail para envio do manuscrito está disponível.
5. O texto está em espaçamento 1,5 cm; fonte tamanho 12, estilo Times New Roman; com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final.
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos em Critérios para preparação dos manuscritos.
7. Todos os apêndices estão preenchidos.
8. Ao submeter um manuscrito, os autores aceitam que o copyright de seu artigo seja transferido para a Revista Brasileira de Farmácia, se e quando o artigo for aceito para publicação. Artigos e ilustrações aceitos tornam-se propriedade da Revista Brasileira de Farmácia.

Redação e Administração da Revista Brasileira de Farmácia:

Rua dos Andradas, 96 - 10º andar, Centro, Rio de Janeiro, CEP 20051-000 RJ, Brasil

Telefones/ FAX: (0xx21) 2263-0791 / 2233-3672

E-mail: revista@abf.org.br <http://www.revbrasfarm.org.br>





# Revista Brasileira de Toxicologia

## Normas para publicação

### Política Editorial

A Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology é um periódico especializado, arbitrado e distribuído amplamente no Brasil e em outros países, com periodicidade semestral. Publica pesquisas originais e inéditas, de caráter básico ou aplicado, que contribuam para o conhecimento e desenvolvimento da Toxicologia e Ciências afins. É editada pela Sociedade Brasileira de Toxicologia, aberta à comunidade científica nacional e internacional, e aceita contribuições na forma de artigos originais, comunicações breves e artigos de revisão.

A Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology adota o "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication", proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors, conhecido como "Estilo Vancouver" (<http://www.icmje.org>). O corpo editorial é responsável pela política editorial e a responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é exclusiva dos autores, sendo vedada a submissão simultânea, integral ou parcial, a qualquer outro periódico.

### Critérios para a seleção de trabalhos

Cada manuscrito deve ser acompanhado de carta de apresentação assinada pelo autor correspondente. Os editores recebem o manuscrito, verificam seu enquadramento ao escopo da Revista Brasileira de Toxicologia / Brazilian Journal of Toxicology e o encaminham a dois relatores para avaliação. Os relatores são solicitados a opinar pela aceitação, reformulação ou rejeição. As cópias dos pareceres são encaminhadas aos autores, garantindo-se a reciprocidade do anonimato. Os manuscritos não aceitos ficam à disposição do(s) autor(es) por um ano.

Os manuscritos publicados passam a ser de propriedade da Revista e para tanto, todos os trabalhos submetidos devem ser acompanhados de documento de cessão de direitos autorais, assinado por todos os autores (modelo disponível em <http://www.sbtox.org.com.br>).

### Instruções para o preparo do manuscrito

#### Artigos Originais:

Os manuscritos podem ser apresentados em português, espanhol ou em inglês. Devem ser apresentadas três cópias impressas e uma em disquete 3,5" ou CD, arquivo MS Word 6.0 ou superior. A digitação deve ser em uma só face, em papel formato A4 branco, fonte Arial 12, com espaço duplo, todas as margens com 2,5 cm e numerando todas as páginas seqüencialmente. O número de páginas deve se limitar a 20 e o manuscrito deve conter página de identificação, resumo, palavras chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas, figuras, legendas das figuras e tabelas.

#### Página de identificação:

- Título do artigo: deve ser conciso e completo, evitando palavras supérfluas, seguido de versão em inglês quando o idioma do texto for português ou espanhol;
- Autores: nome e sobrenome de cada autor
- Afiliação: Identificação da instituição a que cada autor está afiliado
- Autor correspondente: indicar o autor responsável pela correspondência com a Revista, incluindo telefone, fax e E-mail. Sendo aceito o trabalho, endereço será publicado como forma de contato para os leitores.

#### Resumos:

O resumo deve conter informações sucintas e claras referentes ao objetivo, métodos, resultados e conclusões, porém sem a divisão em tópicos. Devem ser apresentados no idioma do texto e em inglês (Abstract), com no máximo 200 palavras; artigos em inglês devem também apresentar resumo em português ou espanhol.

**Unitermos (keywords):**

Devem representar o conteúdo do artigo, com o máximo de 6 termos indexadores, em inglês e português ou espanhol, após o respectivo resumo.

**Introdução**

Deve apresentar o propósito do estudo e uma breve revisão de bibliografia pertinente e atualizada, de modo a destacar os avanços alcançados no tema. Deverá estabelecer com clareza o objetivo do trabalho, que justifique sua elaboração e importância.

**Material e Métodos**

A descrição dos métodos deverá ser breve, porém suficientemente clara e objetiva para possibilitar a perfeita compreensão e reprodução do trabalho, disposta em forma de texto corrido (evitar a forma de itens). Descrever elementos estudados (pacientes, animais, inclusive controles) e critérios de inclusão e exclusão. Descrever precisamente processos, equipamentos e insumos, incluindo, entre parênteses, o nome do fabricante e a origem de materiais e equipamentos. Descrever suficientemente métodos estatísticos e indicar o uso de “softwares”. Processos e técnicas já publicados devem ser apenas referenciados.

**Resultados**

Devem ser apresentados em seqüência lógica, com o mínimo possível de discussão ou interpretação. Não devem ser repetidas no texto as informações que estejam contidas em tabelas ou figuras.

**Discussão**

Deverá ser restrita ao significado dos resultados obtidos, explorando-os e relacionando-os a dados já registrados na literatura, incluindo somente citações indispensáveis.

**Conclusões**

Devem ser fundamentadas nos achados do trabalho apresentado e podem ser incluídas no item “Discussão”.

**Agradecimentos**

Devem ser restritos ao necessário. O registro de suporte financeiro deve ser incluído neste item.

**Ética**

Os autores devem atentar para as exigências e normas ditadas por órgãos oficiais relativas à Ética em pesquisa com seres humanos e com animais de experimentação. Os trabalhos que envolvam experimentos ou metodologias que necessitem de avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa devem ser acompanhados de cópia do parecer favorável.

**Comunicações Breves**

O texto deve ser breve e direto, correspondendo ao máximo de uma página impressa. A tramitação para publicação é idêntica a de um artigo original, porém a redação não necessita divisão, bastando a apresentação de ao menos três palavras-chave.

**Artigo de Revisão**

Deve corresponder a revisão crítica de assunto relevante, com base em literatura atual e em resultados do autor. Deve apresentar resumo na língua em que for redigido e em inglês, e não deve exceder 30 páginas no total, correspondendo a cerca de 10 páginas impressas. Os métodos de localização, seleção, extração e síntese das informações deve ser informado, inclusive no resumo.

**Tabelas e figuras (gráficos, fórmulas, fotografias, esquemas, etc...)**

Tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, na ordem em que aparecem no texto, e devem complementá-lo e não duplicá-lo.

As figuras devem ser apresentadas em preto e branco ou em escala de tons cinza, suficientemente claras para permitir reprodução em clichês reduzidos, com o título colocado na parte inferior. Os desenhos devem ser em tinta nanquim preta sobre papel vegetal, não excedendo o tamanho equivalente da página, e as fotografias devem ser em papel brilhante.

As Tabelas devem ter o título no alto, breve e descritivo, digitadas em espaço duplo e, se necessário notas de rodapé, devem ser identificadas por letras sobrescritas. Recomendase, também, não repetir os mesmos dados em figuras.

Tanto as tabelas como as figuras, devem ser apresentadas em folhas separadas e as palavras Tabela e Figura devem aparecer por extenso, com apenas a primeira letra maiúscula, seguidas do respectivo número.

Tabelas ou figuras extraídas de outras publicações devem ser acompanhadas de permissão por escrito para a reprodução das mesmas, cuja obtenção é de responsabilidade dos autores.

## Abreviaturas

Deve ser utilizada a forma padronizada. Quando não padronizadas devem ser precedidas do nome completo na primeira citação, e não devem ser utilizadas abreviaturas no título e no resumo.

## Referências Bibliográficas

As referências devem restringir-se ao essencial para o conteúdo do artigo e ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. Ao listar as referências, para as publicações com até seis autores citam-se todos e, naquelas com mais de seis, cita-se o primeiro autor seguido da expressão et alii (ou abreviada et al.). Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado pela MEDLINE (lista disponível em <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisou.html>). Resumos e não devem ser usados como referência e as comunicações pessoais devem ser evitadas, a menos que se trate de informação essencial e indisponível em fonte pública; neste caso citar no texto a pessoa e a data da comunicação, entre parêntesis. No texto as referências devem ser citadas por numeração arábica entre parêntesis, à direita de qualquer pontuação. Nas referências múltiplas em seqüência podem ser citadas o primeiro e último número (exemplo: 4-8). A citação deve ser apenas pelo número entre parêntesis ou pelo nome do autor seguido do número entre parêntesis, conforme exemplos:

**Um autor:** "Smith (3) observou....."

**Dois autores:** "Smith e Tompsom (3) observaram...."

**Mais de dois autores:** "Smith et.al. (3) observaram...".

## Exemplos para a lista de referências:

### Artigos de periódicos

Chein C, Marriott JL, Ashby K, Ozanne-Smith J. Unintentional ingestion of over the counter medications in children less than 5 years old. *J Paediatr Child Health* 2003; 39:264-9. Pauluhn J. Issues of dosimetry in inhalation toxicity. *Toxicol Lett* 2003; 141: 229 - 238.

### Instituição como autor

ACGIH. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Documentation of threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati: ACGIH, 2001. Pt. A-Z.

### Livros

Goodman LS. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd. ed. New York: Macmillan; 1955. 1831p.

### Capítulo de livro

Bates DV. Standard-setting as an integrative exercise: alchemy, juggling, or science? In: Mohr U. (editor) Inhalation toxicology. New York: Springer Verlag, 1988. 1-10.

### Tese e Dissertação

Cerqueira PM. Estereoseletividade no metabolismo do metoprolol em pacientes hipertensos portadores ou não de insuficiência renal crônica. [Tese] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP; 2003.

### Documentos legais

Brasil. Projeto de Lei n. 4.841, de 30 de novembro de 1994. Determina a utilização de Embalagem Especial de Proteção à Criança – EEP – em medicamentos e produtos químicos de uso doméstico que apresentem potencial de risco à saúde. Brasília: Congresso Nacional; 1994.

### Software

Epi Info [computer program] Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

### Website

São Paulo. Secretaria da Saúde. Resolução SS 16, de 18 de janeiro de 1999. Disponível em [http://www.saude.sp.gov.br/html/fr\\_legi.htm](http://www.saude.sp.gov.br/html/fr_legi.htm). Acessado em 18/fev/2005.

Manuscritos em desacordo com as normas não serão analisados.

### Enviar o manuscrito para:

Revista Brasileira de Toxicologia - Corpo Editorial  
Sociedade Brasileira de Toxicologia  
Rua Prof. Lineu Prestes, 580 Bloco 13-B  
CEP 05508-900 - São Paulo - SP – Brasil  
Telefone: (55) (11) 3031-1857



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Recife, 11 de fevereiro de 2010.

Defesa de Tese de Doutorado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 11 de fevereiro de 2010 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

**PRESIDENTE E PRIMEIRO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Ivone Antônia de Souza**

(Deptº de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: Ivone Antônia de Souza

**SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley**  
(Deptº de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE)

Assinatura: Almir Gonçalves Wanderley

**TERCEIRO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Sebastião José de Melo**

(Deptº de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: Sebastião José de Melo

**PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Fálba Bernadete Ramos dos Anjos**

(Deptº de Histologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE)

Assinatura: Fálba Bernadete Ramos dos Anjos

**SEGUNDO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Suzene Izídio da Silva**

(Deptº de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco)

Assinatura: Suzene Izídio da Silva

**TERCEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Manuela Figueroa Lyra de Freitas**

(Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: Manuela F. Lyra de Freitas

Messias, Júlio Brando

*Cereus jamacaru* DC: efeito toxicológico sobre o desenvolvimento embrionário de *Rattus norvegicus* / Júlio Brando Messias. – Recife : O Autor, 2010.

xvii, 161 folhas; il., fig., tab., quadro.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, 2010.

Inclui bibliografia e anexos.

1. *Cereus jamacaru* DC. 2. Cactaceae. 3. Mandacaru. 4. Embriotoxicidade. I. Título.

633.88  
615.321

CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.)

UFPE  
CCS2010-080