

**TATIANA MONTANARI**

**ESTUDO DA AÇÃO DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO  
LIOFILIZADO DE FOLHAS DE *Maytenus ilicifolia* Mart.  
SOBRE A FERTILIDADE FEMININA E O  
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO**

Tese apresentada ao Instituto de  
Ciências Biomédicas da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Biologia Celular e Tecidual.

**São Paulo**

**1999**

**TATIANA MONTANARI**

**ESTUDO DA AÇÃO DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO  
LIOFILIZADO DE FOLHAS DE *Maytenus ilicifolia* Mart.  
SOBRE A FERTILIDADE FEMININA E O  
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO**

Tese apresentada ao Instituto de  
Ciências Biomédicas da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Biologia Celular e Tecidual.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Estela Bevilacqua

**São Paulo**

**1999**

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do  
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

---

Montanari, Tatiana.

Estudo da ação do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. sobre a fertilidade feminina e o desenvolvimento embrionário / Tatiana Montanari. -- São Paulo, 1999.

Tese(Doutorado)—Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Histologia e Embriologia.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual.

Linha de pesquisa: Biologia da Reprodução.

Orientador: Bevilacqua, Estela.

Versão do título para o inglês: Effect of the lyophilized hydroalcoholic extract of *Maytenus ilicifolia* Mart. leaves on feminine fertility and embryonic development.

Descritores: 1. *Maytenus ilicifolia* 2. Plantas medicinais 3. Agentes abortivos 4. Contracepção 5. Camundongo

ICB/SBIB/008/99

---

*A Yan,  
que morreu antes de nascer*

## AGRADECIMENTOS

À Dr<sup>a</sup> Estela Bevilacqua por ter me aceitado como sua orientada, por ter me ensinado a metodologia para o estudo da reprodução feminina e pela participação na redação desta tese.

Ao Eng<sup>o</sup>. Agron. Ílio Montanari do Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP pelo fornecimento das folhas de *M. ilicifolia*.

À Dr<sup>a</sup> Elfriede Marianne Bacchi e ao Dr. Paulo Chanel D. de Freitas do Departamento de Farmácia da USP pela orientação no preparo do extrato vegetal, e às pós-graduandas Ivana e Helena, à Prof<sup>a</sup> Dominique e às técnicas Lígia e Iraci pela ajuda na extração.

Ao Dr. João Ernesto de Carvalho do Departamento de Farmacologia e do CPQBA da UNICAMP e ao Dr. Jaime Antônio Aboin Sertié do Departamento de Farmacologia da USP pelas sugestões com a parte experimental.

Às colegas do Laboratório de Citofisiologia do Trofoblasto do Departamento de Histologia e Embriologia da USP, em especial a Cláudia Regina Gonçalves e a Mara Sandra Hoshida por terem me ensinado a metodologia de determinados experimentos e a Rosa Helena Ferreira por parte do registro fotográfico.

À Dra Gláucia Maria Machado-Santelli do Departamento de Histologia e Embriologia da USP pelo uso de seus equipamentos.

Aos funcionários do Departamento de Histologia e Embriologia da USP, em especial à Nancy, à Rose, à Emília e ao Gerson por toda a ajuda e ao Edson pela revelação e ampliação das fotografias em preto e branco.

Ao Prof. Dr. Felipe Schneider, à Prof<sup>a</sup> Sônia Maria Lauer Garcia e à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Matilde Achaval Elena do Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS por terem colocado à minha disposição os equipamentos e as dependências físicas dos seus laboratórios.

Às Prof<sup>as</sup> Mara Rejane Ritter e Sílvia Miotto e ao Prof. Luís R.M Baptista do Departamento de Botânica da UFRGS pelos esclarecimentos e correção da Introdução.

Ao secretário do Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS Arão da Silva Moraes por todas as facilidades conseguidas.

Às técnicas Simone Krause Ferrão e Maria Marlene da Silva do Laboratório de Fisiologia Vegetal da UFRGS pelo uso de seus equipamentos. À Simone agradeço ainda as informações sobre as espécies de *Artemisia* colocadas na Introdução desta tese, que fazem parte do seu trabalho de conclusão do curso de Farmácia na UFRGS, o qual tive oportunidade de orientar.

Às técnicas Alexandra Gummersbach Moraes e Vilma Elisabeth Horst Lopes do Laboratório de Histologia da UFRGS pela utilização dos seus equipamentos e por toda a ajuda prestada, e ao técnico Antônio Severino do Laboratório de Neuroanatomia da UFRGS pela sempre competente ajuda.

Aos meus alunos do curso de Farmácia do primeiro semestre de 1998 que, com o levantamento que fizeram junto à população da região metropolitana de Porto Alegre sobre plantas reguladoras da fertilidade, muito me ensinaram e contribuíram com informações para a Introdução desta tese.

Às minhas monitoras durante este período: Anne Marie, Mariéle, Luciana, Helena, Tanise, Fabiane, Patrice, Fabiana e Janaína pelo apoio com os meus alunos do curso de Enfermagem.

À Dr<sup>a</sup> Simone Peccin pela orientação com o programa de estatística.

À Prof<sup>a</sup> Ilva F. Varaschini pelos esclarecimentos com o Português.

Às minhas colegas Valéria Ferreira da Silva, Luzmarina Hernandez e Anna Christina Medeiros Fossati pelo carinho e amizade.

À CAPES, ao CNPq e à UFRGS pelo apoio financeiro.

*Planta deve ser estudada, não adorada.*

*João Ernesto de Carvalho*

## RESUMO

*Maytenus ilicifolia* Mart. (família Celastraceae) é nativa do sul do Brasil, Uruguai, Paraguai e norte da Argentina. Folhas de *M. ilicifolia* são usadas na medicina popular do Brasil principalmente pela sua atividade antiulcerogênica e são também usadas, inclusive em outras regiões da América do Sul, como contraceptiva, abortiva e emenagoga. Dados sobre sua eficácia e propriedades biológicas no controle da fertilidade, entretanto, não são disponíveis. Neste estudo, o extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* foi testado em fêmeas de camundongos CF1 para verificar se possui uma ação contraceptiva e/ou abortiva e em qual fase da gestação atua. Ainda procurou-se compreender o seu mecanismo de ação.

O extrato foi administrado oralmente, em uma dose de 1000 mg/kg/dia. Para o estudo do efeito contraceptivo, as fêmeas receberam a droga por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento. Para o estudo da ação abortiva, as fêmeas prenhes receberam o extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação (1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg), o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg e o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg. As fêmeas foram sacrificadas no 18<sup>o</sup> ddg. O número de corpos lúteos, sítios de implantação, reabsorções embrionárias e fetos foi registrado. Os ovários, as placentas e os fetos foram pesados. Os fetos foram analisados macroscopicamente quanto à presença de malformações e anomalias esqueléticas. O aparelho reprodutor de fêmeas não grávidas, que receberam o extrato por nove dias, e de fêmeas no 4<sup>o</sup> ddg, que receberam a droga do 1<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup> ddg, foi processado histologicamente para a análise morfológica. Os embriões de quatro dias, coletados pela lavagem dos cornos uterinos de fêmeas que receberam o extrato ente o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg, foram analisados. Atividade estrogênica do extrato foi verificada pelo aumento do peso uterino de fêmeas jovens, imaturas sexualmente.

O número de sítios de implantação e fetos diminuiu significativamente com a administração do extrato entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg, indicando que o extrato causa uma perda embrionária antes da implantação. Nenhum efeito foi observado sobre a implantação ou a organogênese. A atividade estrogênica exibida pelo extrato de *M. ilicifolia* sugere que seu mecanismo de ação no controle da fertilidade envolva uma interferência na receptividade uterina ao embrião.

## ABSTRACT

*Maytenus ilicifolia* Mart. (family Celastraceae) is native to Southern Brazil, Uruguay, Paraguay and Northern Argentina. Leaves of *M. ilicifolia* are used in the Brazilian alternative and herbal medicine, particularly for their antiulcerogenic activity, and are also used, including in others regions of South America, as a contraceptive, an abortifacient and an emmenagogue. Data regarding the efficacy and biological properties of this plant in the birth control, however, are not yet available. In this study, the lyophilized hydroalcoholic extract of *M. ilicifolia* leaves was tested on mice to verify its potential as a contraceptive and as an abortifacient, the period of susceptibility and possible mechanisms of action.

The extract was administered orally at a dose of 1,000 mg/kg/day. To estimate the contraceptive effect of this plant non-pregnant females received the extract, at least nine days before the mating. To verify an abortive action different lots of pregnant females received the extract between the 1st and 3rd day of pregnancy (dop), the 4th and 6th dop, and the 7th and 9th dop, and were killed on 18th dop. The number of *corpora lutea*, implantation sites, reabsorptions and live fetuses were recorded, and the ovari, placentae and fetuses were weighed. The fetuses were also macroscopically examined for malformations and skeletal anomalies.

The uteri and ovari of non-pregnant females that received the extract for nine days and pregnant mice on the 4th dop in which the extract was administered from 1st to 3rd dop were histologically processed for morphological analysis. Pregnant mice which received the extract from 1st to 3rd dop had their uteri flushed and the embryos collected and morphologically analyzed. Estrogenic activity of the extract was evaluated by increase of the uterine weight of immature females.

The number of implantation sites and fetuses significantly decreased only with the administration of *M. ilicifolia* extract between the 1st and 3rd dop, indicating that the extract is able to cause a pre-implantation embryonic loss, but has no effect on implantation or organogenesis. Estrogenic activity exhibited by the extract of *M. ilicifolia* may be an indicative that their mechanism of action in birth control involve modifications in the uterine receptivity to the embryo.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	Revisão sobre plantas usadas para regular a fertilidade .....	5
1.2	Considerações sobre <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ....	67
1.3	Objetivos .....	70
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>71</b>
2.1	Animais .....	71
2.2	Material vegetal e extração .....	71
2.3	Procedimento .....	72
2.3.1	Dose e via de administração .....	72
2.3.2	Experimento 1: Efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino e avaliação da sua toxicidade .....	72
2.3.3	Experimento 2: Estudo do efeito contraceptivo .....	73
2.3.4	Experimento 3: Estudo do efeito abortivo: administração do extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação .....	74
2.3.5	Experimento 4: Estudo do efeito abortivo: administração do extrato entre o quarto e o sexto dia de gestação .....	75
2.3.6	Experimento 5: Estudo do efeito abortivo: administração do extrato entre o sétimo e o nono dia de gestação .....	75
2.3.7	Experimento 6: Avaliação da embriotoxicidade .....	75
2.3.8	Experimento 7: Efeito da administração do extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação sobre a morfologia do aparelho reprodutor .....	76
2.3.9	Experimento 8: Avaliação da atividade estrogênica .....	76
2.4	Análise estatística .....	76
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>78</b>
3.1	Efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino e avaliação da sua toxicidade (Experimento 1) .....	78
3.2	Estudo do efeito contraceptivo (Experimento 2) .....	88
3.3	Estudo do efeito abortivo (Experimentos 3, 4 e 5) .....	92
3.4	Avaliação da embriotoxicidade (Experimento 6) .....	105
3.5	Efeito da administração do extrato entre o primeiro e o terceiro	

	<b>dia de gestação sobre a morfologia do aparelho reprodutor (Experimento 7) .....</b>	<b>108</b>
<b>3.6</b>	<b>Avaliação da atividade estrogênica (Experimento 8) .....</b>	<b>111</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>112</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>124</b>
<b>6</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>125</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>162</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas para regular a fertilidade é prática antiga de diferentes povos e civilizações. Os indígenas da América do Norte e do Sul e raças da Europa e de outros continentes realizavam preparados com uma ampla variedade de espécies vegetais para contracepção ou indução do aborto ou da menstruação. Atualmente o uso de plantas medicinais não é restrito às poucas tribos indígenas existentes. Grande parte das populações da zona rural e das camadas mais pobres da zona urbana servem-se delas como substituto aos medicamentos. Nestes grupos populacionais, receitas com plantas para provocar o aborto ou a menstruação são comuns.

Várias revisões sobre plantas ditas reguladoras da fertilidade estão disponíveis na literatura (DE LASZLO & HENSHAW, 1954; HNATYSZYN et al., 1974; BARNES et al., 1975; FARNSWORTH et al., 1975a, b; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a, b; CONWAY & SLOCUMB, 1979; WENIGER et al., 1982; KONG et al., 1986; MARTÍNEZ CROVETTO, 1987; BHARGAVA, 1988; DESTA, 1994) e muitas destas incluem resultados experimentais, buscando apresentar uma visão mais científica das informações folclóricas (DE LASZLO & HENSHAW, 1954; FARNSWORTH et al., 1975a; WENIGER et al., 1982; KONG et al., 1986; BHARGAVA, 1988; DESTA, 1994). Entretanto, contrastando com as extensas compilações de espécies usadas, pouco se fez para verificar a real eficácia destas plantas e muito menos para conhecer o seu mecanismo de ação no organismo.

As investigações fitoquímicas relacionadas com a caracterização de agentes abortivos iniciaram-se com a descoberta de que certas pastagens tornavam o gado infértil (THAIN, 1966 apud BHARGAVA, 1988). O isolamento e a purificação de muitos desses compostos, associados à experimentação em animais de laboratório, têm mostrado que a grande maioria apresenta uma significativa atividade estrogênica (BICKOFF et al., 1957; BHARGAVA, 1988). Substâncias estimuladoras de

contrações uterinas podem também estar presentes, o que explicaria o uso comum de muitas espécies como abortivas e emenagogas (CONWAY & SLOCUMB, 1979; PIYACHATURAWAT et al., 1985).

Outras hipóteses sobre os possíveis efeitos na indução de aborto por essas plantas devem ser consideradas, como, por exemplo, a de possuírem ação citotóxica ou teratogênica ou ainda a de limitarem a atividade fisiológica das células do trofoblasto.

Países de alto índice demográfico, como a China e a Índia, com um especial interesse pelo controle populacional, são os que mais pesquisam nesta área, concentrando seus esforços no estudo da flora local (KONG et al., 1986; BHARGAVA, 1988). Graças ao interesse de muitos centros de pesquisa na área de Reprodução e Fertilidade, muitas vezes incentivados pela Organização Mundial da Saúde, espécies procedentes de outros países também têm sido objeto de estudos sistemáticos, como é o caso da flora oriunda do Paraguai (HNATYSZYN et al., 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a, b), do Novo México (CONWAY & SLOCUMB, 1979), do Haiti (WENIGER et al., 1982), do Reino de Tonga, no sul do Oceano Pacífico (SINGH et al., 1984), da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987) e da Etiópia (DESTA, 1994).

O Brasil, apesar da riqueza de sua flora e de sua cultura indígena e popular, pouco contribuiu com o tema. Poucas plantas foram investigadas sob este enfoque: *Gossypium herbaceum* L. ("algodoeiro") e *Ruta graveolens* L. ("arruda") (GUERRA & ANDRADE, 1978); *Stryphnodendron pollyphyllum* M. ("barbatimão") (GUERRA et al., 1980); *Artemisia absinthium* L. ("losna") (RAO et al., 1988); *Piper* sp. ("pariparoba") (SCHNEID et al., 1988); *Ageratum conyzoides* L. ("mentrasto"), *Coutarea hexandra* K. Schum. ("quina-quina"), *Senna alata* (L.) Roxb., *Orbignia phalerata* M. ("babaçu") e *Wilbrandia* sp. ("cabeça-de-negro") (RAO & SILVA, 1990); *Acanthospermum hispidum* DC. ("carrapichinho") e *Cajanus cajan* (L.) Millps ("feijão-guandu") (LEMONICA & ALVARENGA, 1994) e *Cinnamomum zeylanicum* Ness ("canela") (LEMONICA & MACEDO, 1994).

Realizando um levantamento junto às vilas da região metropolitana de Porto Alegre, aos vendedores de ervas e às prostitutas do centro da cidade, os alunos da disciplina de Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia do primeiro semestre de

1998 encontraram uma grande diversidade de plantas usadas como reguladoras da fertilidade. "Arruda" (*Ruta graveolens* L.), "canela" (*Cinnamomum zeylanicum* Ness), "cordão-de-frade" (*Leonotis nepetaefolia* (L.) R.Br.) e "pariparoba" (*Piper* sp.) são as mais usadas. Outras plantas, comumente empregadas com fins medicinais, também são utilizadas com esses propósitos, como "babosa" (*Aloe* sp.), "boldo-do-chile" (*Peumus boldus* Mol.), "buchinha-do-norte" (*Luffa operculata* Cogn.), "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e "losna" (*Artemisia absinthium* L.) (CIPRANDI et al., 1998; FONSECA et al., 1998; FUENTEFRIA et al., 1998; GEYER et al., 1998; OLIVEIRA et al., 1998; REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

A "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* Mart.) é uma planta medicinal bastante utilizada na região sul para males gástricos, e a divulgação dos resultados positivos sobre sua ação contra úlceras (CARLINI & BRAZ, 1988) fez com que o seu uso aumentasse em demasia. Suas folhas e diversos produtos a partir destas são bastante comercializados pelos vendedores de ervas e pelas empresas fitoterápicas. E isto não se restringe ao sul do país, já que também são facilmente encontrados nas farmácias de São Paulo.

Essa espécie é empregada no Paraguai e no nordeste da Argentina para contracepção e para induzir o aborto e a menstruação (HNATYSZYN et al., 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a, b; MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). Informações sobre o seu uso para esta finalidade no Brasil não foram encontradas na literatura. Entretanto, no levantamento realizado em Porto Alegre e cidades vizinhas, foi citada como contraceptiva e abortiva (REOLON et al., 1998; SALVI, 1998). Não se tem conhecimento se este uso é natural na região ou se foi induzido por herbalistas informados do emprego desta planta no Paraguai e na Argentina com estes objetivos.

À semelhança de outros trabalhos que analisam o efeito de plantas usadas para regular a fertilidade feminina sobre a reprodução masculina (KHOLKUTE, 1977; SETH et al., 1981; SINHA, 1990), a ação de *M. ilicifolia* sobre a espermatogênese de camundongos foi investigada. O extrato etanólico das folhas foi administrado a camundongos Swiss, nas doses de 200 mg/kg/dia, por via intraperitoneal (i.p.), por 20 dias, e 800 mg/kg/dia, por via oral (p.o.), por 30 dias. O seu efeito sobre a espermatogênese foi estudado sob o enfoque morfológico, utilizando-se as microscopias de luz e eletrônica. As alterações observadas foram: núcleos picnóticos

no epitélio germinativo, grandes gotículas lipídicas nas células de Sertoli, acrossomos deformados e dilatados em espermátides redondas e uma maior frequência de expansões posteriores do envoltório nuclear nas espermátides alongadas. Um efeito antiespermatogênico, no entanto, não foi constatado (MONTANARI, 1994; MONTANARI et al., 1998).

O uso popular de *M. ilicifolia* como contraceptiva e abortiva, aliado à falta de dados sobre sua eficácia e possíveis mecanismos de ação, levou a delinear este estudo sobre o seu efeito na reprodução feminina e no desenvolvimento embrionário/fetal, utilizando o camundongo como modelo experimental.

A seguir têm-se uma compilação sobre plantas usadas como reguladoras da fertilidade, informações sobre a espécie estudada e os objetivos deste trabalho.

## 1.1 Revisão sobre plantas usadas para regular a fertilidade<sup>1</sup>

*Abroma augusta* L. Sterculiaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato das suas raízes em éter de petróleo inibiu a implantação em 95% quando administrado a camundongas do primeiro ao sexto dia de gestação (BHARGAVA, 1988).

*Abrus precatorius* L. Fabaceae

Na Índia, o "tento" é usado para contracepção e indução da menstruação ou de aborto (FARNSWORTH et al., 1975a). Os trabalhos experimentais obtiveram resultados contraditórios. Em alguns estudos (DESAI & SIRSI, 1964 apud SINHA, 1990; NATH et al., 1992), as sementes induziram o aborto, mas, em outros (MUNSHI et al., 1977), o efeito abortivo não foi observado. O extrato aquoso das sementes, administrado entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 125 mg/kg, causou aborto em 51,2% das ratas. Defeitos externos, viscerais (como fenda palatina) e esqueléticos foram observados nos fetos (NATH et al., 1992). O extrato das suas raízes em éter de petróleo inibiu a implantação em 80% quando administrado a ratas entre o primeiro e o quinto dia de gestação, numa dose de 100 mg/kg. O princípio ativo abridina, isolado das sementes, administrado na dose de 1 mg/rato, diminuiu os níveis plasmáticos de estradiol e causou 100% de esterilidade (BHARGAVA, 1988). Abridina é citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Acacia nilotica* (L.) Willd. ex Del. Mimosaceae

As folhas de *A. nilotica* são usadas como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a). A goma de *A. arabica* Willd., sinónimo de *A. nilotica*, é considerada contraceptiva e abortiva na Índia. O extrato aquoso das flores, administrado a ratas

---

<sup>1</sup> O sistema de classificação das famílias da Divisão Magnoliophyta (Angiospermas) baseia-se em CRONQUIST (1981), da Divisão Gymnospermae, em KUBITZKI (1990) e da Divisão Pteridophyta, em TRYON & TRYON (1982). Os autores das espécies baseiam-se no Index kewensis (HOOKER & JACKSON, 1895a, b; THISELTON-DYER, 1904; HILL, 1926, 1947; TAYLOR, 1959), no Gray herbarium index (HARVARD UNIVERSITY, 1968) e na literatura específica.

entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 175 mg/kg, não teve efeito abortivo, nem teratogênico (NATH et al., 1992).

*Acacia rugata* Buch.-Ham. Mimosaceae

É considerada abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Acanthospermum australe* (Loefl.) O. Kuntze Asteraceae

No Paraguai, são realizados decocto, infusão e mate com suas folhas, com os ramos e até mesmo com a planta inteira. Estes preparados são tomados antes da data da menstruação até o primeiro dia do ciclo menstrual, uma ou várias vezes ao dia, em jejum ou ao deitar-se (HNATYSZYN et al., 1974). Esta planta é também usada como abortiva no nordeste da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Acanthospermum hispidum* DC. Asteraceae

É usada no nordeste da Argentina como contraceptiva (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). No levantamento sobre plantas abortivas realizado em Porto Alegre, "carrapichinho" foi citada (REOLON et al., 1998). O decocto de um punhado da planta inteira, fresca e um punhado de folhas frescas de *Cajanus cajan* ("feijão-guandu") em 1 L de água é tomado para promover aborto no Brasil. O decocto de *A. hispidum* e folhas de *C. cajan* (na proporção de 1,3:1), em doses de 150, 300 e 600 mg/kg/dia, foi dado a ratas durante o período organogênico. Não houve uma diferença significativa no número de reabsorções e de fetos vivos, nem no peso dos fetos e das placentas. Houve, no entanto, um aumento significativo no número de anomalias internas e um aumento dependente da dose de malformações externas (LEMONICA & ALVARENGA, 1994).

*Achillea alipinia* L. Asteraceae

É usada na China para amenorréia (KONG et al., 1986).

*Achillea millefolium* L. Asteraceae

É conhecida popularmente como "aquiléia" ou "mil-folhas". No norte da Europa e em tribos indígenas norte-americanas, era usada como contraceptiva,

abortiva e emenagoga, na forma de infusão quente (CHANDLER et al., 1982). Na China, é usada para irregularidades menstruais (KONG et al., 1986). A planta misturada com a dieta normal, numa concentração de 25 a 50% suprimiu o estro (CAIUS, 1940 apud DE LASZLO & HENSHAW, 1954). No entanto, em outro experimento, onde o extrato das folhas foi administrado a ratas, numa dose de 10 g/kg de peso corporal, p.o., por quatro semanas, não houve alteração do tempo do primeiro acasalamento, da fertilidade deste e do tamanho das crias (BARNES et al., 1975). Tujona, uma substância considerada abortiva, foi identificada na composição desta planta (DUKE, 1987).

*Achillea wilsonia* (Heim.) Heim. Asteraceae

É usada na China para amenorréia (KONG et al., 1986).

*Achyranthes aspera* L. Amaranthaceae

É usada na Índia como contraceptiva e abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a). Na China, as raízes são usadas para amenorréia, regular a fertilidade e induzir o aborto (KONG et al., 1986). Na Etiópia, as folhas são usadas na forma de fumigação vaginal. O extrato aquoso das folhas demonstrou atividade uterotônica, mas não teve efeito significativo sobre a implantação quando administrado entre o primeiro e o 10º dia de gestação. Em contrapartida, o extrato etanólico e a fração n-butanólica reduziram os sítios de implantação em mais de 60%, mas não apresentaram efeito uterotônico (DESTA, 1994). O extrato da casca em benzeno, quando administrado numa dose única de 50 mg/kg, entre o primeiro e o sexto dia após o coito, provocou uma taxa de aborto de 100% em camundongos e coelhos (BHARGAVA, 1988). A fração n-butanólica das partes aéreas desta planta evitou a implantação em ratas, quando administrada na dose de 75 mg/kg, p.o., entre o primeiro e o quinto dia de gestação. Em ratas jovens ovariectomizadas, exibiu atividade estrogênica, isto é, promoveu a abertura precoce da vagina, a corneificação do epitélio vaginal e um aumento no peso uterino. Conclui-se que o efeito abortivo no período pré-implantação pode ser devido à potente estrogenicidade da droga (WADHWA et al., 1986).

*Adhatoda vasica* Ness Acanthaceae

Na China, as folhas e os ramos são usados para amenorréia (KONG et al., 1986). Na Índia, é usada como abortiva. O extrato aquoso das folhas, administrado a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 175 mg/kg, p.o., provocou a reabsorção de todos os sítios de implantação (NATH et al., 1992).

*Albizzia lebbek* Benth. Mimosaceae

A casca e as sementes são usadas como abortivas (FARNSWORTH et al., 1975a). Saponinas, extraídas de suas sementes, numa dose de 200 mg/kg, provocaram a inibição da ovulação (60%) em coelhos (BHARGAVA, 1988).

*Allium cepa* L. Liliaceae

A "cebola" é usada como abortiva e emenagoga na Índia (FARNSWORTH et al., 1975a). No levantamento sobre plantas abortivas realizado em Porto Alegre, foi relatado um caso de aborto com sucesso, onde foi tomado chá de "canela" com a resina da "cebola" (GEYER et al., 1998). Em testes "in vitro", promoveu a contratilidade da musculatura uterina (FARNSWORTH et al., 1975a). Atividade estrogênica foi produzida por espécies deste gênero (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Aloe* sp. Aloeaceae

A "babosa" é usada em Porto Alegre, com fins abortivos. *Aloe arborescens* Mill. é a espécie de "babosa" mais comum no Rio Grande do Sul, mas *Aloe vera* L. também é encontrada. As mulheres fazem uma solução dissolvendo duas colheres de chá do suco extraído das folhas em meio litro de água morna e tomam meio copo por dia durante três dias (FONSECA et al., 1998; FUENTEFRÍA et al., 1998; REOLON et al., 1998). No uso medicinal desta planta, recomenda-se que as mulheres gestantes não a utilizem, pois seus princípios ativos provocam um aumento da irrigação sangüínea do baixo ventre e estimulam as contrações da musculatura lisa uterina (SIMÕES et al., 1995).

*Aloe vera* (L.) Burm. f. Aloeaceae

É sinonímia de *Aloe barbadensis* Mill. Na China, o suco de *A. vera* é usado para amenorréia (KONG et al., 1986). Esta espécie é ainda usada como abortiva na Índia, Nigéria, Vietnã e no Haiti. Em altas doses, os derivados de antraquinona isolados das folhas causam irritação e inflamação dos órgãos pélvicos e podem ser a origem das propriedades oxitócica e abortiva observadas nos testes farmacológicos desta planta (WENIGER et al., 1982).

*A. barbadensis* é usada na Índia como contraceptiva, abortiva e emenagoga (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato hidroalcoólico de suas folhas, numa dose de 100 mg/kg, demonstrou atividade antiovatória em coelhos e atividade antiimplantação em ratos (BHARGAVA, 1988). O extrato aquoso das folhas, administrado a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 125 mg/kg/dia, teve pouco efeito (segundo a ocorrência de reabsorções, a atividade abortiva foi de 21,5%). Alguns defeitos externos e esqueléticos foram observados nos fetos vivos (NATH et al., 1992).

O liofilizado de *A. barbadensis*, em concentrações de 7,5% e 10%, demonstrou atividade espermicida. Os vários minerais que estão presentes na sua constituição (cobre e zinco são alguns exemplos) devem ser responsáveis pelo efeito tóxico à cauda dos espermatozóides (elas se mostravam curvadas nos testes) (FAHIM & WANG, 1996).

*Aloysia oblancheolata* Mold. Verbenaceae

É empregada no Paraguai. A infusão ou o decocto com folhas e ramos é tomado antes ou depois da data da menstruação; uma, duas ou três vezes ao dia, preferencialmente ao levantar e/ou ao deitar para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Ageratum conyzoides* L. Asteraceae

Em Porto Alegre, as mulheres tomam o chá de "mentrasto" para provocar o aborto (CIPRANDI et al., 1998).

*Ambrosia elatior* L. Asteraceae

No Paraguai, chá ou mate das folhas, dos ramos ou da planta inteira é tomado antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974). As folhas são também usadas para contracepção no nordeste da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Ananas comosus* Merr. Bromeliaceae

O suco do "ananás" não maduro é tomado no Malaia como abortivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). As folhas e os frutos também são usados como abortivos e emenagogos (FARNSWORTH et al., 1975a). O suco, dado na quantidade de 50 ml/rato, entre o primeiro e o sétimo dia após o coito, reduziu a implantação em 60% em ratos (BHARGAVA, 1988). *A. comosus* exibiu atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Ananas sativus* Schult. Bromeliaceae

As folhas e os frutos são usados como abortivos. O constituinte 5-hidroxitriptamina provocou contrações da musculatura uterina "in vitro" (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Andrographis paniculata* Ness Acanthaceae

O extrato em clorofórmio inibiu a produção de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e de progesterona pelas células trofoblásticas humanas, em cultura, e provocou a morte destas células (XING et al., 1985).

*Androsace septentrionalis* L. Primulaceae

A sua ação contraceptiva provavelmente se deve a um efeito sobre a motilidade uterina. Efeitos hormonais, no entanto, também foram observados: o extrato purificado, com triterpenos e glicosídeos isolados, administrado a ratas e camundongas, diminuiu os níveis de LH e de FSH na hipófise e os aumentou no plasma (BHARGAVA, 1988).

*Anodendron paniculatum* DC. Apocynaceae

Em "Assam", para facilitar o parto, a água onde as raízes moídas de *A. paniculatum* foram colocadas é tomada três ou cinco vezes por dia, em intervalos de 2 a 3 h. Esta planta é também considerada emenagoga (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Apocynum androsaemifolium* L. Apocynaceae

Na América do Norte, o decocto das raízes é bebido uma vez por semana como contraceptivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). A possível ação contraceptiva pode estar relacionada com a presença de agentes citotóxicos, como os cardenolídeos (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Archangelica officinalis* Hoffm. Apiaceae

Em Porto Alegre, "angélica" é usada como abortiva. As mulheres tomam 1 l da infusão das folhas frescas (REOLON et al., 1998).

*Areca catechu* L. Arecaceae

O óleo de seus frutos (extraído com éter de petróleo), administrado a ratas nas doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg, p.o., entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, provocou uma redução na prenhez de 60 a 80%, respectivamente, e reabsorção fetal, levando à ausência de crias com a dose mais elevada (GARG, 1974b).

*Arecastrum romanzoffianum* (Cham.) Becc. Arecaceae

No Paraguai, o decocto ou a infusão das raízes é ingerido antes ou imediatamente após a data da menstruação; uma, duas ou três vezes ao dia. A primeira dose ao levantar, em jejum, e a última, ao deitar (HNATYSZYN et al., 1974).

*Argemone mexicana* L. Papaveraceae

No Paraguai, as mulheres tomam o chá ou o mate das raízes, antes ou depois da data da menstruação, duas ou três vezes ao dia, sendo a primeira dose ao levantar, em jejum, e a última, ao deitar (HNATYSZYN et al., 1974). É também usada na Índia

para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). No nordeste da Argentina, as flores são usadas para induzir o aborto (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Arisaema triphyllum* L. Araceae

Tribos indígenas da América do Norte acreditam que o decocto das raízes secas e moídas evita a concepção por um ano e a infusão quente provoca esterilidade (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Aristolochia clematitis* L. Aristolochiaceae

Suas sementes são usadas como contraceptivas e emenagogas na Hungria (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). O uso contraceptivo pode ser justificado pela ação citotóxica do ácido aristolóquico (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Aristolochia cymbifera* Mart. & Zucc. Aristolochiaceae

Em Porto Alegre, as mulheres tomam chá das raízes de "angelicó" para abortar (CIPRANDI et al., 1998).

*Aristolochia indica* L. Aristolochiaceae

É usada na Índia como contraceptivo e abortivo (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato clorofórmico das raízes, administrado a camundongas no sexto ou no sétimo dia após o coito, apresentou efeito abortivo (BHARGAVA, 1988). Ácido aristolóquico, presente nesta planta, demonstrou ação citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Aristolochia triangularis* Cham. et Schlecht. Aristolochiaceae

No Paraguai, decocto, infusão, macerado frio e mate são realizados com o caule e, às vezes, também com os ramos desta planta. O preparado é tomado antes da data da menstruação ou assim que é notada sua ausência, uma, duas ou três vezes ao dia. *Acanthospermum australe* e *Artemisia absinthium* também podem ser acrescentadas (HNATYSZYN et al, 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a). No nordeste da Argentina, as folhas são usadas como emenagogas e abortivas (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). Em Porto Alegre e cidades vizinhas, esta planta,

cujo nome popular é "cipó-mil-homens", também é usada para estas finalidades (REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

*Artabotrys odoratissimus* L. Annonaceae

O extrato aquoso de suas folhas reduziu a taxa de implantação em ratos (BHARGAVA, 1988).

*Artemisia* spp. Asteraceae

Várias espécies de *Artemisia* L. são utilizadas como reguladoras da fertilidade. Seu efeito sobre a reprodução pode estar relacionado com a presença de substâncias com atividade estrogênica, como o  $\beta$ -sitosterol. Seu uso como emenagoga pode ser também explicado por conter substâncias estimuladoras da musculatura uterina, como rutina, quercetina e betaína. Sua ação abortiva pode ser desencadeada por esses fatores, que afetariam o balanço hormonal adequado para a gestação e promoveriam um aumento na contratilidade uterina, respectivamente, ou ainda pela presença de substâncias que interfeririam com o desenvolvimento do embrião, como lactonas sesquiterpênicas, que são citotóxicas, e tujona, que, por ser neurotóxica, poderia ter um efeito teratogênico (FERRÃO, 1997).

*Artemisia abrotanum* L. Asteraceae

As folhas, as flores e as sementes são usadas como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Artemisia absinthium* L. Asteraceae

As folhas e as flores da "losna" são utilizadas como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a). As folhas e os ramos são usados como abortivos no Paraguai, na forma de decocto, infusão ou macerado frio. *Acanthospermum australe* e *Aristolochia triangularis* podem ser acrescentadas. As mulheres ingerem antes ou depois da data da menstruação; uma, duas ou três vezes ao dia, sendo a primeira dose em jejum (HNATYSZYN et al., 1974). As folhas e os ramos também são usados como abortivos no nordeste da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). É

usada no Haiti como abortiva e emenagoga, mas seu uso é limitado e geralmente associado a outras espécies (WENIGER et al., 1982).

Em Porto Alegre e cidades vizinhas, a "losna" também é usada como emenagoga e abortiva. As mulheres realizam a infusão das folhas torradas e moídas em água ou vinho. Esta planta torna-se abortiva se for usada em doses superiores a 15 g por litro (FONSECA et al., 1998; GEYER et al., 1998; OLIVEIRA et al., 1998).

O extrato hidroalcoólico das folhas de *A. absinthium*, ao ser administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, p.o., numa dose de 200 mg/kg, provocou um efeito antiimplantação de 66%, isto é, não houve sítios de implantação em quatro das seis fêmeas acasaladas. A interferência com a implantação não se deve à supressão dos hormônios ovarianos ou a um aumento da contratilidade uterina, já que o extrato não alterou o ciclo estral e não provocou contrações do músculo uterino isolado. Este extrato, quando administrado entre o 11<sup>o</sup> e o 13<sup>o</sup> dia de gestação, diminuiu o número de fetos (RAO et al., 1988).

A tujona, uma cetona terpênic, é citada como responsável pelo seu efeito abortivo (DUKE, 1987).

*Artemisia afra* Jacq. Asteraceae

Na Etiópia, o preparado aquoso das folhas é tomado para induzir o aborto. Os extratos aquoso e etanólico das folhas, administrados a ratas, por gavagem, na dose de 330 mg/kg, entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, não inibiram a implantação. A fração n-butanólica obtida do extrato etanólico, no entanto, administrada nas mesmas condições, reduziu o número de sítios de implantação em mais de 60% em relação ao grupo controle. O mecanismo de ação não é o aumento da contratilidade uterina, porque os extratos não apresentaram atividade uterotônica "in vitro" (DESTA, 1994).

*Artemisia anomala* S. Moore Asteraceae

A planta inteira é usada para amenorréia na China (KONG et al., 1986).

*Artemisia arborescens* L. Asteraceae

É utilizada como emenagoga e abortiva (COSTA, 1970).

*Artemisia argyi* Lévl. et Vant. Asteraceae

É usada na China para amenorréia e irregularidades menstruais (KONG et al., 1986).

*Artemisia dracunculus* L. Asteraceae

É utilizada como emenagoga (CORRÊA, 1984; DUKE, 1987). Possui rutina, um flavonóide citado como estimulante uterino (FARNSWORTH, 1975a).

*Artemisia keiskeana* Miq. Asteraceae

É usada na China para amenorréia e irregularidades menstruais (KONG et al., 1986).

*Artemisia latiflora* Wall. ex DC. Asteraceae

A planta inteira é utilizada para amenorréia e desordens menstruais na China (KONG et al., 1986).

*Artemisia ludovica* var. *mexicana* (Willd.) Fen. Asteraceae

Curandeiros e herbalistas do Novo México recomendam o chá das folhas secas como emenagogo e abortivo (CONWAY & SLOCUMB, 1979).

*Artemisia maritima* L. Asteraceae

Esta planta é usada como emenagoga e abortiva (JANBAZ & GILBANI, 1995). Folhas de *A. maritima*, misturadas à ração, inibiram a implantação em ratas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Artemisia pontica* L. Asteraceae

As folhas e as flores são usadas para induzir a menstruação (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Artemisia scoparia* L. Asteraceae

O princípio ativo "scoparone" inibiu a implantação em ratas quando dado numa dose de 10 mg/kg, entre o primeiro e o sétimo dia de gestação (BHARGAVA, 1988).

*Artemisia sieversiana* Willd. Asteraceae

A planta inteira é usada como emenagoga e abortiva na Índia (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Artemisia spicata* Wulf. & Jacq. Asteraceae

É usada para amenorréia (VALNET, 1975).

*Artemisia thuscula* Cav. Asteraceae

É também usada como emenagoga (DARIAS et al., 1986).

*Artemisia verlotorum* Lam. Asteraceae

É usada como emenagoga e abortiva (NORONHA, 1949).

*Artemisia vulgaris* L. Asteraceae

A "artemísia" é utilizada como emenagoga na China e como emenagoga e abortiva na Índia (FARNSWORTH et al., 1975a; KONG et al., 1986). Para induzir a menstruação é realizada a infusão de 10 g de folhas por litro de água (VALNET, 1975). Em Porto Alegre, ela também é usada como emenagoga e abortiva. As mulheres preparam o decocto com três colheres de sopa das folhas e quatro xícaras de água e tomam duas xícaras do chá por dia até a menstruação ou o aborto ocorrer. Sua ação emenagoga é atribuída à conjugação da artemisina e dos terpenos. Possui também tujona, uma substância considerada abortiva (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRÍA et al., 1998).

*Asarum canadense* L. Aristolochiaceae

O decocto das raízes e do rizoma fervidos lentamente num pouco de água por um longo período é bebido pelas mulheres, na América do Norte, como contraceptivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Este uso pode estar relacionado com a presença de ácido aristolóquico, que é citotóxico (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Asclepias capricorni* Wood. Asclepiadaceae

O decocto das raízes é tomado de manhã, por três a quatro dias, como abortivo. Náuseas são freqüentes. Para facilitar o trabalho de parto, um pouco do pó das raízes é tomado com meio copo d'água ou é passado no abdômen. Depois do parto, a mãe toma o decocto quente feito com o pó das raízes para facilitar a expulsão da placenta. Em animais de laboratório, extratos de *Asclepias* sp. causaram contrações uterinas e efeitos estrogênicos (CONWAY & SLOCUMB, 1979).

*Asclepias halii* Gray Asclepiadaceae

As mulheres da tribo indígena Navaho, no Colorado, bebiam a infusão desta planta após darem a luz, para contracepção (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). A presença de cardenólídeos, que são citotóxicos, pode estar relacionada com este uso (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Asclepias syriaca* L. Asclepiadaceae

Em Quebee, no Canadá, a infusão de um punhado de raízes e rizomas secos e moídos em meio litro de água, por 20 min, é bebida para contracepção (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). A presença de cardenólídeos citotóxicos pode justificar este uso (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Asparagus acutifolia* L. Liliaceae

O decocto de bagas de "aspargos" frescos ou secos é bebido como contraceptivo no sul da Europa. A infusão do fruto ou da planta inteira é bebida como emenagogo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Asparagus officinalis* L. Liliaceae

*A. officinalis* também é usada como abortiva. Esta ação pode estar relacionada com a sua citotoxicidade (FARNSWORTH et al., 1975a, b).

*Aspidosperma quebrancho-blanco* Schlecht. Apocynaceae

As paraguaias fazem um decocto com as cascas ou as colocam no mate, tomando antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia

(HNATYSZYN et al., 1974). No nordeste da Argentina, as raízes são usadas para induzir o aborto, e as cascas, como contraceptivo (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Asplenium adiantum-nigrum* L. Aspleniaceae

É usada no Himalaia para produzir esterilidade (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Azadirachta indica* A. Juss Meliaceae

Seu óleo é considerado contraceptivo na Índia. A prenhez de ratas foi evitada com o óleo de suas folhas, administrado numa dose de 0,2 ou 0,3 ml, entre o quinto e o sétimo dia de gestação (BHARGAVA, 1988). Uma única dose do óleo obtido das sementes (100 µl), aplicada no útero, tornou as ratas inférteis por 107 a 180 dias. A administração unilateral do óleo no útero evitou a gravidez somente no lado da aplicação, enquanto o corno uterino contralateral, onde foi colocado óleo de amendoim, desenvolveu fetos normalmente. Nenhum sinal de implantação ou reabsorção foi notado no corno uterino onde foi aplicado o óleo de *A. indica*. Os ovários apresentavam quatro a seis corpos lúteos, indicando nenhum efeito sobre as funções ovarianas. Os animais tratados apresentaram infiltração leucocitária e de macrófagos no epitélio uterino entre o terceiro e o quinto dia de gestação. Então a aplicação intrauterina do óleo de *A. indica* parece provocar um bloqueio na fertilidade no período pré-implantação, mediado pelos produtos de linfócitos e macrófagos ativados. O óleo de *A. indica* pode ainda interferir com os mecanismos locais de imunossupressão necessários para proteger o embrião da rejeição da mãe (UPADHYAY et al., 1990). Em doses subcutâneas (0,3 ml/rato), o óleo de *A. indica* não apresentou atividade estrogênica, anti-estrogênica ou progestacional. Contudo, severo dano ao epitélio uterino e ao endométrio foi causado (PRAKASH et al., 1988).

*Baccharis trimera* (Less.) DC. Asteraceae

No Paraguai, o chá ou o mate com folhas e ramos desta planta é tomado antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974). A "carqueja" é bastante usada no Rio

Grande do Sul para problemas digestivos, mas, no levantamento sobre plantas abortivas realizado na capital gaúcha, foi citada (FONSECA et al., 1998).

*Bahia dissecta* (Gray) Britton Asteraceae

Na América do Norte, o decocto de raízes fervidas por 30 min é bebido pelas mulheres durante a menstruação para contracepção. Os homens também a utilizam (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Bauhinia candicans* Benth. Caesalpiniaceae

"Pata-de-vaca", uma planta medicinal muito utilizada como hipoglicemiante, é vendida pelos ervateiros do centro de Porto Alegre também como abortiva (REOLON et al., 1998). De folhas e flores foram isolados esteróis, flavonóides, pinitol, colina, trigonelina (N-metilbetaína do ácido nicotínico) e dois novos glicosídeos do sitosterol (SIMÕES et al., 1995).

*Begonia balmisiana* Ruiz. Begoniaceae

É usada na América Central como emenagoga (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Berberis aristata* DC. Berberidaceae

É usada como emenagoga e abortiva. Os constituintes berberina e palmatina promoveram contrações da musculatura uterina "in vitro" (FARNSWORTH et al., 1975a). Gerbilos que receberam, por 20 dias, 12 mg de hidróxido de dihidropalmítio, extraído das raízes de *Berberis chitria* D. Don., sinónmia de *B. aristata*, apresentaram atresia folicular (BHARGAVA, 1988).

*Borago officinalis* L. Boraginaceae

É usada para regular a fertilidade no Chile (MANDICH et al., 1984).

*Borreria verticillata* (L.) G.F.W. Meyer Rubiaceae

Na África, é utilizada como abortiva. Testes farmacológicos demonstraram ação estimulante do óleo essencial sobre o útero de rata (SIMÕES et al., 1995).

*Brunfelsia uniflora* (Pohl) D. Don. Solanaceae

O chá das raízes do "manacá" é tomado nas vilas populares de Porto Alegre para induzir o aborto (CIPRANDI et al., 1998).

*Butea monosperma* Lam. Kuntze Fabaceae

Na Índia, é usada como abortiva, emenagoga (as flores) e contraceptiva (as flores e as sementes) (FARNSWORTH et al., 1975a). Os extratos benzênico e em éter de petróleo das sementes, administrados a ratas na dose de 250 mg/kg, entre o primeiro e o 10º dia de gestação, foram abortivos em 33% das fêmeas. Não foi observada redução significativa no número de sítios de implantação das demais fêmeas (KHOLKUTE et al., 1976). O extrato etanólico das sementes, administrado a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 350 mg/kg/dia, provocou um aumento no número de reabsorções, levando a uma atividade abortiva de 65,8%. Anomalias externas e esqueléticas foram observadas (NATH et al., 1992). Butina, substância isolada das sementes, administrada na dose de 20 mg/rato, entre o primeiro e o quinto dia de gestação, evitou a implantação. Este efeito deve ser devido à sua atividade estrogênica, constatada pela abertura prematura da vagina, pela corneificação do epitélio vaginal e pelo aumento do peso uterino de fêmeas jovens ovariectomizadas, que receberam a droga por cinco dias consecutivos (BHARGAVA, 1986).

*Byrsonima crassifolia* H.B.K. Malpighiaceae

Na América Central, suas raízes são usadas pelas índias Oaxaca como abortivas. A casca da árvore, as folhas e os frutos são usados para expelir a placenta (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Cajanus cajan* (L.) Millps Fabaceae

Seu nome vulgar é "feijão guandu". As folhas desta leguminosa são usadas com *Acanthospermum hispidum* ("carrapichinho"), na forma de decocto, para induzir o aborto no Brasil. A administração do decocto a ratas no período organogênico não demonstrou efeito abortivo, mas malformações externas e anomalias nos fetos foram observadas (LEMONICA & ALVARENGA, 1994).

*Callicarpa* sp. Verbenaceae

As mulheres de "Torres Straits" mastigavam as folhas jovens desta planta até seu corpo estar saturado com o suco engolido. Causa esterilidade permanente (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). As raízes de *Callicarpa bodinieri* Lévl. e *Callicarpa rubella* Lindl. são usadas para irregularidades menstruais na China (KONG et al., 1986).

*Cannabis sativa* L. Cannabaceae

É usada na Índia como contraceptivo, emenagogo e abortivo (FARNSWORTH et al., 1975a). As sementes são usadas na China para amenorréia (KONG et al., 1986). Na Etiópia, o extrato hidroalcoólico das folhas é tomado para regular a fertilidade. Extratos aquoso e etanólico das folhas não demonstraram efeito sobre a implantação de ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, nem atividade uterotônica "in vitro", mas a fração n-butanólica do extrato etanólico, sim (DESTA, 1994). A nicotina isolada da planta estimulou a contratilidade uterina (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. Brassicaceae

É usada no norte da Europa como contraceptiva, e a infusão quente, como emenagoga (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na China, é usada para menstruações irregulares (KONG et al., 1986). É também mencionada como abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a). O uso como contraceptivo e abortivo também pode estar relacionado com a citotoxicidade desta planta (FARNSWORTH et al., 1975b).

Adicionada à dieta numa concentração de 40%, inibiu a ovulação e produziu infertilidade temporária em machos e fêmeas de camundongos. Entretanto a conclusão do autor é de que uma alta diluição da dieta (deficiência nutricional), mais do que uma atividade contraceptiva, seja responsável pelo fato, porque uma dieta com 40% de gramíneas de cereais produziu o mesmo resultado (EAST, 1955c).

O princípio ativo tiramina provocou contrações no músculo uterino isolado (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Carica papaya* L. Caricaceae

Os frutos, as sementes e o látex são usados como abortivos e emenagogos na Índia (FARNSWORTH et al., 1975a). Na China, as sementes também são usadas para induzir o aborto (KONG et al., 1986). O óleo obtido da extração da polpa do "mamão" verde com éter de petróleo, administrado a ratas, entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, em uma dose de 500 mg/kg, resultou em redução da prenhez de 60%. Propriedade oxicídica no látex dos frutos verdes foi identificada (GARG, 1974b). Papaína, numa dose de 750 mg/kg, administrada a ratas, entre o oitavo e o 17º dia após o coito, apresentou atividade abortiva (BHARGAVA, 1988).

*Casearia ilicifolia* Vent. Flacourtiaceae

É usada no Haiti como emenagoga e abortiva. É usada até o quarto mês de gestação. O extrato etanólico, na dose de 300 mg/kg, administrado a ratas, i.p., prolongou o ciclo estral, mas não impediu a fertilização e a implantação. Uma redução no número de oócitos ovulados e um aumento no número de fetos anormais foram observados. Quando a droga era dada do primeiro ao terceiro dia de gestação, ela não inibia a implantação. Foram identificados flavonóides (quercetina, por exemplo), esteróis (sitosterol), triterpenos, saponinas e taninos nas suas folhas (WENIGER et al., 1982). Ação citotóxica foi constatada com o extrato aquoso de folhas de *Casearia silvestris* Sw. (SIMÕES et al, 1995).

*Castilleja linariae-folia* Benth. Scrophulariaceae

As índias Hopi da América do Norte bebem o decocto desta planta como contraceptivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx. Berberidaceae

O decocto forte com 5 a 30 g de suas raízes moídas é tomado pelas índias Chippewa da América do Norte para apressar o parto e para induzir a menstruação (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Promoveu a contratilidade uterina em testes "in vitro" (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Cayaponia citrullifolia* Cogn. Cucurbitaceae

As mulheres, no Paraguai, realizam o decocto das raízes de "tajuja" e o ingerem antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a).

*Cayaponia martiana* (Cogn.) Cogn. Cucurbitaceae

O "taiuiá" foi citado no levantamento sobre plantas abortivas realizado em Porto Alegre. *C. martiana* é a espécie mais freqüente no Rio Grande do Sul que recebe este nome vulgar. As mulheres preparam o decocto com duas colheres de sopa das raízes secas, descascadas e esmagadas em uma caneca de água e bebem uma caneca por dia até ocorrer o aborto. Esta planta tem cucurbitacinas, flavonóides e aminoácidos. As cucurbitacinas têm propriedades comprovadas como antitumorais, purgantes e inibidoras da fertilidade, mas são bastante tóxicas e, em altas doses, provocam distúrbios gastrointestinais e hemorragias. Estes distúrbios podem levar ao aborto. Em seu uso medicinal, é contra-indicado para mulheres grávidas e durante a menstruação (SIMÕES et al., 1995; FUENTEFRIA et al., 1998).

*Celastrus paniculatus* Willd. Celastraceae

É usada na Índia como contraceptivo, emenagogo e abortivo. As folhas e as cascas são as partes utilizadas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Chenopodium* sp. Chenopodiaceae

Na Etiópia, as folhas são usadas com manteiga para regular a fertilidade. Em trabalhos experimentais, os extratos aquoso e etanólico das folhas não demonstrou efeito sobre a implantação, nem atividade uterotônica. A fração n-butanólica do extrato etanólico, no entanto, reduziu o número de sítios de implantação em mais de 60%, quando administrada a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação (DESTA, 1994).

*Chenopodium album* L. Chenopodiaceae

É usada como contraceptiva na Hungria. A planta em pó misturada com a dieta normal, numa concentração de 25 a 50%, suprimiu o estro (DE LASZLO &

HENSHAW, 1954). É usada para induzir o aborto no nordeste da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Chenopodium ambrosioides* L. Chenopodiaceae

Pequenos supositórios feitos com as folhas são empregados como emenagogos no Novo México (CONWAY & SLOCUMB, 1979). Preparados com a planta inteira também são usados para este fim e para induzir o aborto (FARNSWORTH et al., 1975a). A "erva-de-santa-maria" (ou "mastruz") também é usada em Porto Alegre para induzir o aborto. As mulheres preparam o decocto com três colheres de sopa das folhas picadas e 1 l de água e tomam um gole de hora em hora. Após beber este chá, tomam três colheres de óleo de rícino (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRÍA et al., 1998). O principal componente desta planta é o ascaridol, que tem ação anti-helmíntica comprovada, porém é muito tóxico, podendo causar colapso circulatório, fato pelo qual é tido como abortivo. Em seu uso medicinal, é contra-indicada para gestantes (SIMÕES et al., 1995).

*Chenopodium santaeclearae* Johow Chenopodiaceae

É usada no Chile como reguladora da fertilidade (MANDICH et al., 1984)

*Cichorium intybus* L. Asteraceae

É usada como emenagoga e abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato hidroalcoólico desta planta, administrado a ratas entre o 12<sup>o</sup> e o 14<sup>o</sup> dia de gestação, numa dose de 200 mg/kg, resultou numa taxa de aborto de 80% (BHARGAVA, 1988).

*Cicuta maculata* L. Apiaceae

As índias Cherokee dos E.U.A. mastigam as raízes por quatro dias consecutivos para produzir esterilidade permanente. Esta planta também é abortiva (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Cinnamomum camphora* (L.) Nees et Eberm. Lauraceae

É utilizada como abortiva na África e como abortiva e emenagoga na Índia. O princípio ativo demonstrou ação oxitócica (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Cinnamomum zeylanicum* Ness Lauraceae

O óleo volátil da "canela" é utilizado como emenagogo (FARNSWORTH et al., 1975a). O decocto das folhas é tomado como emenagogo também no Brasil e acredita-se que, no início da gestação, cause aborto (LEMONICA & MACEDO, 1994).

Em Porto Alegre, as mulheres usam as folhas ou a casca da "canela" em preparados para induzir a menstruação ou o aborto. As mulheres tomam 1 l da infusão bem concentrada das folhas para provocar o aborto. Uma outra receita comum é ferver vinho tinto, misturar a ele "cravo" e "canela" em casca e beber o mais quente possível, junto com dois comprimidos "Melhoral". A "canela" tem propriedades hemostáticas e é utilizada nas hemorragias uterinas, então o "Melhoral" deve ser usado devido à ação anticoagulante do ácido acetilsalicílico. Borra de café é adicionada em algumas receitas. A cafeína é estimulante da musculatura uterina. Ela pode ser usada ainda como abortivo na forma de "garrafadas", que consistem de macerados hidroalcoólicos: são colocados 50 g de casca de "canela" por litro de vinho branco licoroso e deixado em repouso por 15 dias (FONSECA et al., 1998; OLIVEIRA et al., 1998; REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

Em trabalho experimental, o decocto e o extrato em clorofórmio das folhas foram administrados a ratas durante toda a gestação, na dose de 70 mg/kg (equivalente à dose humana), p.o., e promoveram um aumento significativo no número de reabsorções. Fetos mortos foram encontrados no grupo tratado com o extrato em clorofórmio, mas este número não era significativo. O número de malformações e de anomalias presentes nos grupos tratados também não era significativo (LEMONICA & MACEDO, 1994).

Esta planta demonstrou atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Citrullus colocynthis* Schrad. Cucurbitaceae

O fruto da "coloquinta" é usado em Porto Alegre com propósitos abortivos. As mulheres preparam o decocto com um pedaço pequeno do fruto (cerca de 3 g) e 1 l

de água e tomam uma xícara em dose única. Devido à presença de colocinteína, o fruto é um purgante muito violento, podendo causar o aborto por contrações abdominais ou hemorragias (FUENTEFRIA et al., 1998).

*Citrus hystrix* DC. Rutaceae

A casca seca do fruto é usada na medicina Thai como emenagoga, oxicídica e abortiva. Os extratos alcoólico e clorofórmico da casca seca do fruto, administrados a ratas entre o segundo e o quinto dia de gestação, em doses de 1 g/kg ou 2,5 g/kg, duas vezes por dia, p.o., reduziram o número de sítios de implantação e, entre o oitavo e o 12º, apresentaram efeito abortivo. Os extratos adiantaram o momento do parto e reduziram o peso dos fetos quando administrados do 15º dia de gestação até o parto. Atividades estrogênica e antiestrogênica não foram observadas, entretanto contrações uterinas "in situ" foram promovidas pelos extratos (PIYACHATURAWAT et al., 1985).

*Cnicus benedictus* L. Asteraceae

É fervida e tomada como chá pelas índias Quinault, na América do Norte, para induzir o aborto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Cocos nucifera* L. Arecaceae

Em Java, uma ilha do Pacífico, as pessoas têm receio de beber água de "coco" porque acreditam que diminua a libido e a fertilidade (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). No Reino de Tonga, no sul do Pacífico, a infusão de pedaços do caroço é indicada para sangramento severo no início da gestação (SINGH et al., 1984). Foi observada atividade estrogênica por parte de *C. nucifera* (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Cordia dichotoma* Gürke Boraginaceae

O decocto do fruto é bebido, na Índia, para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Cordia quarensis* Gürke Boraginaceae

Pedaços das raízes são mastigados pelas mulheres de Masai, na África, para provocar aborto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Costus pilgeri* Sch. Zingiberaceae

É citada como de uso no Paraguai. O decocto ou o macerado frio do rizoma é tomado depois da data da menstruação, duas, três ou mais vezes ao dia, sendo a primeira dose em jejum ao levantar (HNATYSZYN et al., 1974).

*Costus speciosus* (Roem.) Smith Zingiberaceae

Na China, o rizoma é usado para induzir o aborto (KONG et al., 1986). Em trabalhos experimentais, observou-se atividade estrogênica por parte desta planta (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Crocus sativus* L. Iridaceae

O "açafão" é usado em Porto Alegre, na forma de chá, como emenagogo e, em grandes quantidades, como abortivo. Pode causar sonolência e delírio. O uso demasiado é perigoso, pois pode causar a morte da mãe (OLIVEIRA et al., 1998; REOLON et al., 1998).

*Crotalaria juncea* L. Fabaceae

As folhas são usadas como abortivas e emenagogas, sendo que, para este último fim, as sementes também são empregadas. O extrato etanólico das sementes, na dose de 300 mg/kg, administrado entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, provocou efeito abortivo em ratas (83%) (BHARGAVA, 1988). Algumas substâncias isoladas apresentaram ação oxitócica, e atividade estrogênica também foi identificada neste gênero (FARNSWORTH et al., 1975a, b).

*Cuminum cyminum* L. Apiaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato etanólico de suas sementes, na dose de 150 mg/kg, entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, inibiu a prenhez de ratas (BHARGAVA, 1988).

*Curcuma longa* L. Zingiberaceae

É usada na Índia como contraceptiva, abortiva e emenagoga. Na China, as raízes e o rizoma são usados para amenorréia e desordens menstruais (KONG et al., 1986). Os extratos em éter de petróleo, etanol 95% e água do rizoma, administrados a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, nas doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg, p.o., reduziram a taxa de prenhez, o número de sítios de implantação e o número de crias, sendo que os extratos em éter de petróleo e em água, na dose de 200 mg/kg, mostraram 100% de inibição da prenhez. Reabsorção embrionária foi produzida pelo extrato em éter de petróleo. Em coelhos, esses extratos não exibiram atividade antiovulatória (GARG, 1974a). Esta planta apresentou ação oxitócica (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Daemia extensa* R.Br. Asclepiadaceae

As folhas são usadas no preparo de um óleo medicinal purgativo para amenorréia e dismenorréia na Índia (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). É usada também como abortiva. Um glicosídeo não caracterizado promoveu contratilidade uterina "in vitro" (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Dalbergia ferruginae* Roxb. Fabaceae

O decocto da sua casca é usado, nas Índias Ocidentais, como emenagogo, mas, em certas doses, induz expulsão do feto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Algumas substâncias isoladas demonstraram ação oxitócica (FARNSWORTH et al., 1975a). Vários isoflavonóides e "coumestans", que possuem atividade estrogênica, foram encontrados neste gênero (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. Thymelaeaceae

Na China, as raízes são usadas para induzir o aborto. O extrato etanólico das flores foi efetivo como abortivo em tentativas clínicas. Os diterpenos "yuanhuacine", "yuanhuadine", "yuanhuafine" e "yuanhuatine" tiveram sucesso em induzir o aborto em primatas e em seres humanos (KONG et al., 1986).

*Datura quercifolia* H.B.K. Solanaceae

Daturalactona, isolada dos frutos, apresentou atividade antiimplantação (73%) em ratas, quando administrada numa dose de 100 mg/kg, entre o primeiro e o sétimo dia após o coito (BHARGAVA, 1988).

*Daucus carota* L. Apiaceae

O óleo obtido da extração em éter de petróleo das sementes da “cenoura”, administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, nas doses de 500 mg/kg, reduziu a prenhez em 40% (GARG, 1974b). Os extratos aquoso, etanólico, metanólico e em clorofórmio das sementes também inibiram a prenhez (BHARGAVA, 1988).

*Desmodium gangeticum* DC. Fabaceae

A substância "gangetin", isolada desta planta, apresentou atividade antiimplantação (87%) em ratas que receberam 100 mg/kg (BHARGAVA, 1988).

*Desmodium retroflexum* DC. Fabaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Dieffenbachia amoena* Gentil Araceae

O uso indígena de *Dieffenbachia seguine* Schott como reguladora da fertilidade e os resultados positivos obtidos no seu estudo levaram à investigação de outras espécies deste gênero. O extrato aquoso das folhas de *D. amoena* (ou "comigo-ninguém-pode"), administrado em doses de 500 mg/kg e 1000 mg/kg, i.p., por quatro dias, duas vezes ao dia, inibiu a fertilidade em ratas. Este efeito foi explicado pela análise dos esfregaços vaginais, que mostraram um diestro prolongado, e a análise bioquímica do plasma, que apontou uma diminuição de 17  $\beta$ -estradiol e prolactina e um aumento nos níveis de progesterona, FSH e LH. Foi sugerido um efeito inibitório nos estágios biossintéticos da esteroidogênese ovariana. Provavelmente isto ocorre pela inibição da atividade funcional dos folículos, que produzem estrógenos. O aumento simultâneo em gonadotrofinas pode ser devido à diminuição de 17  $\beta$ -estradiol que exerce um "feedback" negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário. A diminuição da prolactina confirma esta hipótese. Após dez dias da suspensão do

tratamento, o ciclo estral retornou ao normal, indicando que o efeito é temporário e reversível (DE PASQUALE et al., 1984).

*Dieffenbachia seguine* Schott Araceae

As folhas e os galhos são mastigados tanto por homens como por mulheres para contracepção em Porto Rico, Guadalupe, Cuba, República Dominicana e Santa Lúcia. Em testes "in vitro", as folhas e os galhos estimularam a contratilidade uterina (FARNSWORTH et al., 1975a).

O suco de *Caladium seguinium* Vent., sinónmia de *D. seguine*, era usado pelos índios da América do Sul para obterem esterilidade temporária ou permanente. Esta planta foi adicionada à dieta dos prisioneiros de campos de concentração na Alemanha. Em trabalhos experimentais com ratos, interrompeu a espermatogênese e o crescimento dos folículos ovarianos (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Digitaria horizontalis* Willd. Poaceae

No Paraguai, o decocto das raízes, talo e folhas desta planta e de *Sporobolus indicus* (L.) R.Br. é tomado várias vezes ao dia, antes ou depois da data da menstruação, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Dioscorea sativa* var. *rotunda* L. Dioscoreaceae

As mulheres de Kawadji, em Cape York, na Austrália, a utilizam para tornarem-se estéreis. O tubérculo é comido cru no início da manhã, em jejum. A mulher fica deitada e não bebe nada todo dia (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Dorstenia brasiliensis* Lam. Moraceae

Na forma de decocto, macerado frio ou colocada no mate, as raízes são empregadas no Paraguai para regular a fertilidade. O preparado é ingerido antes ou depois da data da menstruação, duas ou três vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Dryopteris filix-max* (L.) Schott Polypodiaceae

As alemãs usavam as raízes desta planta para expulsar o feto e provocar esterilidade. Outro grupo populacional usava as sementes com este propósito (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). É usada também na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Eleutherine bulbosa* Urb. Iridaceae

É usada no Haiti como abortiva. Demonstrou atividade contraceptiva em ratos, mas também toxicidade (WENIGER et al., 1982)

*Embelia ribes* Burm.f. Myrsinaceae

Na China, as raízes são usadas para amenorréia (KONG et al., 1986). É usada como contraceptiva na Índia, juntamente com *Piper longum* L. e bórax, num preparado denominado ROC-101. As mulheres tomam este preparado por três dias, durante a menstruação. Uma suspensão do pó das sementes de *E. ribes*, administrada a ratas prenhes, p.o., numa dose de 100 mg/kg, inibiu a implantação (GARG, 1981). Embelina, isolada dos frutos, administrada a ratas entre o primeiro e o quinto dia de gestação, na dose de 50 mg/kg, p.o., inibiu a implantação ou aumentou a reabsorção dos embriões da mesma maneira que o extrato das sementes (BHARGAVA et al., 1984).

*Ensete superbum* Cheesm Musaceae

Uma das frações (VIDR-2GD) do extrato etanólico das sementes da "banana silvestre" inibiu a implantação em camundongas, ratas, hamsters, cobaias e coelhas (DUTTA et al., 1970).

*Entada scandens* (L.) Benth. Mimosaceae

As mulheres de Kawadji, na Austrália, ingerem as sementes, cru ou assadas, pela manhã, em jejum, para contracepção. Depois a mulher fica deitada e não bebe nada durante o dia (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Epimedium alpinum* L. Berberidaceae

No norte da Europa, um preparado com cerca de 2 g de folhas e vinho é tomado após a menstruação, o que evita a concepção por cinco dias. As raízes causam esterilidade (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Eriogonum jamesii* Benth. Polygonaceae

O grupo Navaho, no Arizona, nos E.U.A., usa suas raízes para evitar a concepção. As raízes são fervidas por 30 min, e o líquido é tomado durante o período menstrual pelas mulheres. Esta planta é também usada pelos homens (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Eucalyptus globulus* Labill. Myrtaceae

Em Porto Alegre, as mulheres tomam o chá das folhas do "eucalipto" em quantidades excessivas para induzir o aborto (REOLON et al., 1998). O uso do "eucalipto" para tratamento de distúrbios respiratórios não é recomendável durante a gravidez, nem na lactação (SIMÕES et al., 1995).

*Eupatorium inulaefolium* H.B.K. Asteraceae

No Paraguai, o decocto ou o mate de folhas e ramos é ingerido antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Eupatorium odoratum* L. Asteraceae

As raízes são usadas como emenagogas na América Central, pelos Zapotec (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Ela é usada como abortiva na Índia e no Haiti (WENIGER et al., 1982).

*Ferula jaeschkeana* Vatke Apiaceae

O extrato etanólico da planta inteira, administrado a ratas entre o primeiro e o quinto dia de gestação, na dose de 250 mg/kg/dia, i.p., bem como as frações solúveis em hexano, benzeno e clorofórmio, administradas nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, evitaram a implantação. A fração aquosa, na dose de 250 mg/kg/dia, reduziu significativamente o número de sítios de implantação. A fração butanólica, no

entanto, não teve um efeito significativo. "Ferujol", um cumarino isolado das frações em hexano, benzeno e clorofórmio, também evitou a implantação quando administrado em dose única de 0,6 mg/kg, no primeiro, segundo ou terceiro dia de gestação. "Ferujol" exibiu atividade estrogênica em ratas jovens ovariectomizadas e inibiu a prenhez em ratas adultas (SINGH et al., 1985).

*Frasera speciosa* Dougl. Gentianaceae

Os Shoshone de Nevada tomam, de vez em quando, meia xícara do preparado desta planta como um contraceptivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Geranium robertianum* L. Geraniaceae

Foi usada na Europa Central como contraceptiva e emenagoga. Interrompe a hemorragia excessiva na menstruação (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Gomphrena celosioides* Mart. Amaranthaceae

No Paraguai, para regular a fertilidade, as mulheres tomam o decocto, o macerado frio ou o mate feito com as raízes, os ramos, as folhas e as flores todos os dias, antes ou depois da data da menstruação, duas vezes por dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Gossypium* sp. Malvaceae

Em Porto Alegre, o "algodoeiro" é utilizado com fins abortivos. *G. barbadensis* é cultivada no Brasil, mas também existem as espécies *G. arboreum* e *G. herbaceum*. As mulheres preparam o decocto com duas colheres de chá da casca da raiz esfarelada para aproximadamente meio litro de água e tomam cerca de 300 ml por dia até a ocorrência do aborto. As folhas também são usadas, mas na forma de infusão (FUENTEFRÍA et al., 1998).

*Gossypium barbadensis* L. Malvaceae

É usada na Índia, na América do Sul e na América Central, como emenagoga e abortiva. Testes farmacológicos mostraram que é citotóxica, abortiva e estimulante da musculatura uterina. A citotoxicidade se deve ao gossipol, um bis-sesquiterpeno polifenol (WENIGER et al., 1982).

*Gossypium herbaceum* L. Malvaceae

Na América do Sul e na Índia, o decocto das raízes do "algodoeiro" é usado para contracepção. As sementes aumentam a lactação (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na China, a casca das raízes é usada para menstruações irregulares (KONG et al., 1986).

Houve um aumento significativo de reabsorções embrionárias em ratas que receberam 500 mg/kg do extrato etanólico, i.p., no primeiro dia de gestação. Uma dose de 1000 mg/kg, no entanto, não teve efeito. A administração no quarto dia de gestação promoveu uma diminuição significativa da implantação: o índice de implantação (número de sítios de implantação/número de corpos lúteos x 100) era de 96% nos controles, enquanto, nos animais tratados com 500 mg/kg, era de 85% e, com 1000 mg/kg, de 87%. Um aumento no índice de reabsorção (número de reabsorções/número de sítios de implantação x 100) não foi causado com a administração no quarto dia de gestação (GUERRA & ANDRADE, 1978). O princípio ativo gossipol é citotóxico, podendo estar relacionado com seu efeito sobre a reprodução (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Gossypium thurberi* Todaro Malvaceae

No Novo México, o "algodoeiro" tem sido um dos agentes mais usados para controle da fertilidade. *G. thurberi* é a principal espécie usada, mas *G. herbaceum*, *G. arboreum*, *G. barbadense* e *G. hirsutum* são também usadas. O decocto das raízes frescas ou secas é bebido de manhã, em jejum. O aborto tem sucesso em cerca de 30% das usuárias. Ele ocorre dois a seis dias após ser ingerido. Náusea é o efeito colateral mais mencionado. O extrato da casca das raízes do "algodoeiro" também é usado como um oxitócico no parto (CONWAY & SLOCUMB, 1979).

*Grewia asiatica* L. Tiliaceae

O óleo obtido da extração das sementes com éter de petróleo, administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, na dose de 500 mg/kg, reduziu a prenhez em 60% (GARG, 1974a).

*Guarea trichilioides* L. Meliaceae

É uma planta muito popular no nordeste do Brasil, onde é conhecida como "gitó" e é usada como purgativa entre outras finalidades. É pouco difundida no sul do país, onde é denominada "camboatá", mas foi mencionada no levantamento sobre plantas abortivas realizado em Porto Alegre. As mulheres realizam o decocto com uma colher de sopa da raiz ou duas colheres da casca triturada e meio litro de água e tomam duas xícaras por dia (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRIA et al., 1998).

*Haematoxylon campechianum* L. Fabaceae

É usada no Haiti para regular a fertilidade, mas seu uso é limitado e associado a outras espécies contraceptivas (WENIGER et al., 1982).

*Hamelia patens* Jacq. Rubiaceae

É usada como abortiva no Haiti, mas é tóxica (WENIGER et al., 1982).

*Hedeoma oblongifolia* (Gray) Heller Lamiaceae

Infusão das suas folhas era usada como emenagoga e abortiva no Novo México (CONWAY & SLOCUMB, 1979).

*Hedera helix* L. Araliaceae

No Mediterrâneo, as mulheres bebem uma dose com cerca de 2 g dos frutos moídos desta planta para tornarem-se estéreis (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). No Irã, a infusão das folhas é bebida para contracepção. As folhas também são usadas como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Helleborus niger* L. Ranunculaceae

Na Europa, cerca de 0,2 a 0,3 g do extrato sólido das raízes é tomado para induzir expulsão do feto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Hibiscus rosa-sinensis* L. Malvaceae

Na China, as flores e a casca das raízes são usadas para amenorréia (KONG et al., 1986). Na Índia, onde é amplamente cultivada como uma planta ornamental, suas flores são mencionadas como abortivas na literatura "Ayurvedic" e na "Materia

Medica". Os extratos das flores em benzeno e em etanol, administrados a ratas entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 250 mg/kg, reduziram significativamente o número de sítios de implantação e o número de fêmeas prenhes, mas os extratos em éter de petróleo e em água não foram abortivos (KHOLKUTE et al., 1976; KHOLKUTE & UDUPA, 1976; KHOLKUTE et al., 1977). Em outro experimento, o extrato etanólico das flores, administrado a ratas durante o mesmo período de gestação, na dose de 270 mg/kg/dia, teve um efeito abortivo de 60%. Os fetos vivos apresentaram pouco peso, mas não tinham anomalias (NATH et al., 1992). O efeito abortivo deve estar relacionado com o desequilíbrio do balanço de estrógeno e progesterona, que leva à inibição da implantação (KHOLKUTE & UDUPA, 1976). Das substâncias isoladas, quercetina e cianidina não tiveram efeito, mas "hentricontane", apresentou atividade antiimplantação (62%) (BHARGAVA, 1988).

*Hypochoeris microcephala* (Sch. Bip.) Cabr. Asteraceae

Raízes e, às vezes, também folhas, na forma de decocto, são empregadas para regular a fertilidade no Paraguai. As mulheres tomam o decocto antes ou depois da data da menstruação, várias vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Jacaranda mimosifolia* Don. Bignoniaceae

A casca é usada para regular a fertilidade no Paraguai, na forma de decocto, infusão ou no mate. O preparado é tomado antes ou depois da data da menstruação, duas, três ou mais vezes por dia (a primeira dose ao levantar e a última, ao deitar) (HNATYSZYN et al., 1974).

*Jatropha curcas* L. Euphorbiaceae

As mulheres de uma vila popular de Porto Alegre tomam o chá das folhas do "pinhão-do-paraguai" para induzir o aborto (CIPRANDI et al., 1998).

*Jatropha glandulifera* Roxb. Euphorbiaceae

É mencionada na literatura "Ayurvedic" e na "Materia Medica" como tendo propriedades abortivas, mas diferentes extratos de suas sementes, administrados a

ratas entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 250 mg/kg, p.o, não demonstraram efeito (KHOLKUTE et al., 1976). As folhas são usadas também na Índia para induzir a menstruação (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Jatropha isabelii* Müll. Euphorbiaceae

No Paraguai, a infusão ou o decocto das raízes é tomado uma, duas ou três vezes ao dia (a primeira dose em jejum, ao levantar e a última, ao deitar) para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Juniperus communis* L. Cupressaceae

Na literatura "Ayurvedic", os frutos de *J. communis* são mencionados como emenagogos e abortivos. O extrato hidroalcoólico dos frutos, administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, p.o., em doses de 300 e 500 mg/kg, evitou a implantação em 50% e 80%, respectivamente, e, entre o 14<sup>o</sup> e o 16<sup>o</sup> dia de gestação, provocou aborto. Efeito contraceptivo por mais de dois meses após o tratamento foi observado (AGRAWAL et al., 1980).

*Juniperus sabina* L. Cupressaceae

"Sabina" é usada como abortiva, mas as altas doses empregadas para este efeito podem ser fatais. As propriedades abortivas são atribuídas ao acetato de sabinol presente no óleo essencial. O óleo essencial promove a contração uterina e atravessa a barreira placentária. O óleo essencial obtido a partir das folhas de *J. sabina* foi administrado a camundongas entre o sétimo e o 16<sup>o</sup> dia de gestação, por via subcutânea (s.c.), em doses de até 135 mg/kg/dia. A administração do óleo essencial provocou um aumento no número de reabsorções, levando a uma redução significativa do número de fetos. Malformações não foram observadas (PAGES et al., 1989).

*Lagenaria breviflora* Robert Cucurbitaceae

O fruto, na forma de suco, é usado pelas nativas da Nigéria como abortivo. Extratos do fruto e da semente em acetato de etila e em metanol inibiram a

implantação em ratas, mas também foram tóxicos (ELUJOBA et al., 1985). O extrato aquoso do fruto promoveu contrações uterinas (OJEWOLE & ELUJOBA, 1982).

*Laurus nobilis* L. Lauraceae

O fruto e o suco das folhas do "louro" são usados para induzir a menstruação. A planta também é considerada abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a). Em Porto Alegre, chá das suas folhas é tomado com estes propósitos (CIPRANDI et al., 1998; SALVI, 1998).

*Leonotis nepetaefolia* (L.) R.Br. Lamiaceae

O decocto do fruto do "cordão-de-frade" é muito utilizado em uma vila central de Porto Alegre com fins abortivos. De 45 pessoas entrevistadas nesta vila, todas citaram esta planta como abortiva e 19 já haviam utilizado-a. Quatro mulheres tiveram aborto completo, mas uma teve aborto retido e precisou de atendimento médico. É usada até o quarto mês de gravidez. Os princípios ativos da planta atuam nos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos da musculatura uterina (FONSECA et al., 1998).

*Lepidium capitatum* Hook.f. & Thoms Brassicaceae

O extrato desta planta em benzeno, numa dose de 250 mg/kg, administrado a ratas entre o primeiro e o quinto dia de gestação, evitou a implantação (BHARGAVA, 1988).

*Lepidium sativum* L. Brassicaceae

É usada na Índia como contraceptiva e abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato aquoso das sementes, administrado a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 175 mg/kg/dia, teve pouco efeito (a atividade abortiva, segundo a ocorrência de reabsorções, foi de 25,5%). Anomalias externas, viscerais (como fenda palatina) e esqueléticas (como não ossificação do crânio) foram observadas (NATH et al., 1992).

*Leucaena glauca* Benth. Mimosaceae

Nas Índias Ocidentais e na América Central, o decocto das raízes e da casca é usado como abortivo e emenagogo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Esta planta apresentou atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Leucas aspera* Link Lamiaceae

É mencionada na literatura “Ayurvedic” e na “Materia Medica” como tendo propriedades abortivas, mas diferentes extratos desta planta, administrados a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 250 mg/kg, não demonstraram efeito (KHOLKUTE et al., 1976).

*Licuala* sp. Thunb. Areaceae

A parte externa das raízes é mastigada e engolida por ambos os sexos como contraceptivo, nas ilhas "Solomon", pelo grupo Buka (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). O uso como abortiva pode estar relacionado com a sua ação citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Lithospermum arvense* L. Boraginaceae

Foi usada como abortiva na Europa Central. A planta em pó misturada com a dieta normal, numa concentração de 25 a 50%, suprimiu o ciclo estral (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Lithospermum officinale* L. Boraginaceae

A infusão das raízes era bebida nos E.U.A. para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Lithospermum ruderae* Dougl. Boraginaceae

As índias Soshone, de Nevada, nos E.U.A., tomavam a infusão das raízes com água fria, diariamente, por seis meses para tornarem-se estéreis (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). A administração da infusão a camundongas prolongou o diestro e diminuiu a fertilidade (CRANSTON, 1945 apud EAST, 1955a). Sua ação deve se dar através da inibição das gonadotrofinas (PLUNKETT & NOBLE, 1951 apud EAST, 1955a).

*Lomatophyllum reflexum* Boj. Liliaceae

Em Madagascar, uma ou duas flores são consideradas potentes emenagogos (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Luffa operculata* Cogn. Cucurbitaceae

O chá do fruto seco, sem casca, da "buchinha-do-norte" é bastante utilizado para causar aborto em Porto Alegre. Contudo, tomado em altas doses, pode levar à morte por hemorragia (OLIVEIRA et al., 1998; REOLON et al., 1998).

*Lygodium dichotomum* Sw. Pteridaceae

Nas ilhas "Solomon", o grupo Buka mastiga as raízes com betel, e um pouco da mistura é engolida para contracepção (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Lygodium flexosum* (L.) Sw. Schrad Pteridaceae

Os extratos etanólico e aquoso, administrados a ratos e camundongos, na dose de 500 mg/kg, inibiram a fertilidade em 100% e 70%, respectivamente (BHARGAVA, 1988).

*Majorana hortensis* Moench. (= *Origanum majorana* L.) Lamiaceae

Na Alemanha, seu chá é tomado como emenagogo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Mallotus philippinensis* Muell. Euphorbiaceae

O decocto do fruto é bebido na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). Este uso pode estar relacionado com a sua citotoxicidade (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Mallotus* sp. Euphorbiaceae

As mulheres do grupo Buka, na Oceânia, mastigam as raspas de raízes com betel e as engolem para contracepção (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Malvaviscus conzatii* Greenm Malvaceae

É uma planta ornamental, cujas flores lembram a de *Hibiscus rosa-sinensis* e, como as flores desta, demonstraram efeito contraceptivo (JOSHI et al., 1981).

*Maytenus boaria* Molina Celastraceae

É usada no Chile para regular a fertilidade (MANDICH et al., 1984).

*Maytenus ilicifolia* Mart. Celastraceae

Na zona rural do Paraguai, para regular a fertilidade, as mulheres preparam a infusão ou decocto com um punhado de folhas ou um maço de raízes, caules e galhos da "cangorosa". Elas ingerem o preparado antes ou depois da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia, sendo a primeira dose tomada em jejum (HNATYSZYN et al., 1974). Podem associar outras espécies vegetais em duas receitas: com *Melia azederach* L., *Arecastrum romanzoffianum* (Cham.) Becc., *Cayaponia citrullifolia* Cogn., *Jatropha isabelli* Müll, *Equisetum giganteum* L., *Pellaea flavens* (Sw.) C. Chr. e *Polypodium phyllitidis* L., ou com *Sida cordifolia* L., *M. azederach*, *Digitaria insularis* (L.) Mez., *A. romanzoffianum* e *Bacharis trimera* (Less) DC. Esses chás, entretanto, podem provocar efeitos colaterais, como aborto incompleto, hemorragia, intoxicação e necrose renal (ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a).

*M. ilicifolia* é usada pelas índias Chirita (tupi-guarani) do Paraguai como um contraceptivo a longo prazo. As mulheres bebem o decocto das raízes, caules e folhas depois do parto e não mais concebem até a criança alcançar a idade de caminhar. O decocto é geralmente feito com *Xyris jupicai* L.C. Rich. ou *Xyris savanensis* Miq., que são esterilizantes, mas, algumas vezes, é usada sozinha (ARENAS & MORENO AZORERO, 1977b).

No nordeste da Argentina, a casca e as folhas são usadas como emenagogas e a casca, associada à parte aérea de *Origanum vulgare* L. ("orégano"), como abortiva (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

No levantamento realizado em Porto Alegre e cidades vizinhas, foi registrado o uso da "espinheira-santa" como contraceptivo e abortivo. Uma mulher relatou que desde que toma o chá desta planta não engravidou mais. Para induzir o aborto, as mulheres tomam 1 L da infusão concentrada (REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

*Maytenus senegalensis* (Lam.) Celastraceae

As folhas e as raízes são usadas para induzir o aborto na África (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Medicago sativa* L. Fabaceae

A "alfafa" e uma substância isolada desta ("stachydrine") demonstraram ação oxitócica. Tricina, uma outra substância isolada, apresentou atividade estrogênica. Genisteína e outros isoflavonóides com atividade estrogênica também foram encontrados nesta planta. Coumestrol e outros "coumestans" também estão presentes (FARNSWORTH et al., 1975a, b).

*Melia azedarach* L. Meliaceae

No Paraguai, a infusão ou o decocto das raízes é tomado antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia, sendo a primeira dose em jejum, ao levantar e a última, ao deitar (HNATYSZYN et al., 1974). No nordeste da Argentina, as raízes são usadas como abortivas (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). Em Porto Alegre, as mulheres tomam o chá da casca do "cinamomo" em grandes quantidades para abortar (REOLON et al., 1998).

*Melissa officinalis* L. Lamiaceae

As folhas e as flores da "melissa" são usadas como emenagogas na Itália (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Mentha arvensis* L. Lamiaceae

No Novo México, o decocto da planta inteira, fresca ou seca, é tomado como emenagogo (CONWAY & SLOCUMB, 1979). É mencionada na literatura "Ayurvedic" e na "Materia Medica" como tendo propriedades abortivas. Diferentes extratos da planta inteira, administrados a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 250 mg/kg/dia, p.o, não reduziram o número de sítios de implantação e de crias significativamente (KHOLKUTE et al., 1976). Porém, o extrato etanólico de suas sementes, na dose de 100 mg/kg, demonstrou atividade antiovatória em coelhos (60%) e, na dose de 500 mg/kg, entre o primeiro e o

sétimo dia após o coito, evitou a implantação em ratas (BHARGAVA, 1988). A fração uterotônica do extrato etanólico de *M. arvensis*, administrada entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 10 mg/kg, s.c., interrompeu a gravidez em 85% das fêmeas. A administração de 10 mg/kg da fração, entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, resultou em 43% de perda fetal; entre o quarto e o sexto dia de gestação, 67%; entre o sétimo e o nono dia de gestação, 100%, e entre o nono e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, 98%, mostrando que seu efeito é mais severo após a implantação. Atividade estrogênica e antiestrogênica não foram observadas. Entretanto a fração uterotônica aumentou o efeito uterotrófico do estradiol (KANJANAPOTHI et al., 1981).

*Mentha x piperita* L. Lamiaceae

As folhas e as flores da "hortelã" são usadas como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Mentha pulegium* L. Lamiaceae

O óleo volátil desta planta é usado como abortivo e emenagogo (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Momordica angustisepala* L. Cucurbitaceae

É usada no sul da Nigéria como abortiva. O extrato aquoso das suas raízes produziu aborto em camundongas e em cobaias, algumas horas após ser administrado. O extrato produziu contrações no útero grávido isolado, bem como no não grávido. No útero grávido, 2 ml do extrato produziu contrações de magnitude semelhante a 0,02 µg de oxitocina, sugerindo que o mecanismo de ação do seu efeito abortivo seja similar a esta substância. Entretanto, como a droga provoca aborto em todos os períodos da gestação do camundongo e não só no último, outro agente abortivo, além do agente oxitócico, deve estar envolvido (AGUWA & MITTAL, 1983).

*Momordica charantia* L. Cucurbitaceae

Na Índia, é usada como contraceptiva, emenagoga e abortiva e, no Haiti, como abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a; WENIGER et al., 1982). Duas glicoproteínas isoladas das sementes, " $\alpha$ -momorcharin" e " $\beta$ -momorcharin", inibiram a implantação quando administradas entre o primeiro e o sexto dia de gestação, e induziram o aborto quando administradas entre o nono e o 14<sup>o</sup> dia de gestação (KONG et al., 1986). Cucurbitacinas, que são citotóxicas, podem ser responsáveis por estes efeitos (FARNSWORTH et al., 1975b). Esta planta possui ainda 5-hidroxitriptamina, diosgenina e  $\beta$ -sitosterol, que têm propriedades estrogênicas e são estimulantes da musculatura uterina (WENIGER et al., 1982).

*Montanoa tomentosa* Cery. Asteraceae

O grupo Zapotec da América Central usa esta planta para complicações no parto e hemorragias uterinas pós-parto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Frações desta planta foram testadas "in vitro" e em cobaia. As frações apolares inibiram as contrações espontâneas do útero, enquanto as frações mais polares estimularam a atividade da musculatura uterina (WALLER et al., 1987).

*Moringa oleifera* Lamb. Moringaceae

É usada como abortiva na Índia. O extrato aquoso de suas folhas, administrados a ratas entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, na dose de 175 mg/kg, p.o., foi abortivo (100%) (NATH et al., 1992). Esta planta apresenta atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Moringa pterygospermum* Gaertn. Moringaceae

O extrato hidroalcoólico das raízes, administrado a ratas entre o 12<sup>o</sup> e o 14<sup>o</sup> dia de gestação, numa dose de 200 mg/kg, demonstrou atividade abortiva (60%) (BHARGAVA, 1988).

*Murraya paniculata* L. (Jack) Rutaceae

O alcalóide "yuehchukene", isolado das raízes, evitou a implantação em ratas (KONG et al., 1985).

*Nasturtium officinale* R.Br. Brassicaceae

Na Europa Ocidental, o “agrião” era empregado cru ou cozido como abortivo e emenagogo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Ocimum basilicum* L. Lamiaceae

As folhas, em Gunantuna, são mastigadas para contracepção. A planta é também usada para induzir o aborto e a menstruação (FARNSWORTH et al., 1975a). Na China, é usada para irregularidades menstruais (KONG et al., 1986). Em Porto Alegre, as mulheres tomam o chá das folhas da "alfavaca" (ou "manjeriçã") para induzir o aborto (CIPRANDI et al., 1998).

*Ocimum sanctum* L. Lamiaceae

É usada como contraceptiva e abortiva na Índia. As folhas desta planta apresentaram atividade contraceptiva e abortiva em ratas (VOHORA et al., 1969 apud SETH et al., 1981; BHARGAVA, 1988).

*Origanum amaracus* Bedevian Lamiaceae

É utilizada como emenagoga (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Origanum dictamnus* L. Lamiaceae

As folhas e as flores são consideradas emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Origanum vulgare* L. Lamiaceae

O "orégano" é utilizado popularmente como emenagogo e abortivo (FARNSWORTH et al., 1975a). Na China, as folhas e os galhos são usados para irregularidades menstruais (KONG et al., 1986). No nordeste da Argentina, é usada como abortiva, juntamente com as raízes de *Ambrosia tenuifolia* Spreng. e os pseudo-bulbos de *Oncidium bifolium* Sims, ou com *M. ilicifolia*, ou ainda com *Petroselinum sativum* (= *Petroselinum crispum* (Mill.) A.W. Hill), a "salsa" (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). Testes "in vivo" e "in vitro" demonstraram que possui ação oxitócica (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Passiflora alata* Dryander Passifloraceae

As folhas e as raízes do "maracujá" são utilizadas em Porto Alegre como contraceptivas, emenagogas e abortivas (FONSECA et al., 1998; REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

*Passiflora cincinnata* Mast. Passifloraceae

No Paraguai, a infusão ou o decocto de ramos e folhas é ingerido antes ou depois da data da menstruação, duas ou três vezes ao dia, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Pellaea flavens* (Sw.) C. Chr. Pteridaceae

As folhas e as raízes são usadas na forma de decocto ou adicionadas ao mate, no Paraguai, para regular a fertilidade. A posologia consiste em ingerir antes da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia. A primeira dose ao levantar, em jejum, e a última, ao deitar (HNATYSZYN et al., 1974).

*Persea americana* Mill. Lauraceae

As folhas, sob a forma de decocto ou macerado frio, são usadas para regular a fertilidade no Paraguai. O preparado é ingerido antes da data da menstruação, duas vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Petiveria alliaceae* L. Phytolacaceae

Em Porto Alegre, as folhas da "guiné" são utilizadas como emenagogas, e as raízes, como abortivas. As raízes são mais ativas do que as folhas. As mulheres preparam o decocto com duas colheres de chá da raiz em pó e meio litro de água e tomam uma xícara por dia. Esta planta provoca contrações no baixo ventre (FUENTEFRÍA et al., 1998).

*Petroselinum sativum* Hoffm. Apiaceae

A "salsa", comum na culinária, é fortemente emenagoga e abortiva, devendo ser evitada por mulheres na fase menstrual e por gestantes. O suco extraído das folhas combate a amenorréia e a dismenorréia. Em Porto Alegre e cidades vizinhas,

verificou-se o seu uso para fins abortivos: uma mulher ingeriu chá quente e forte da mistura das folhas de "arruda" e "salsa" e obteve aborto em poucos dias (SALVI, 1998).

*Peumus boldus* Mol. Monimiaceae

O "boldo-do-chile" é usado em Porto Alegre para provocar o aborto. As mulheres preparam uma infusão com 10 g de folhas em meio litro de água, coam e misturam um copo de cachaça. Tomam em jejum (REOLON et al., 1998).

*Phaseolus vulgaris* L. Fabaceae

Promoveu o aborto em camundongos (BHARGAVA, 1988). Estrona, estriol e 17  $\alpha$ -estradiol foram encontrados nesta planta. Isoflavonóides e "coumestans", que são estrogênicos, também foram determinados em outra espécie do mesmo gênero (FARNSWORTH et al., 1975a, b).

*Phoradendron flavescens* Nutt. Loranthaceae

As índias da cidade Mendocino, na Califórnia, bebiam o chá feito com as folhas como um abortivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Este uso pode ser explicado pela sua ação citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Phyllanthus niruri* L. Euphorbiaceae

"Quebra-pedra" é usada em Porto Alegre para provocar aborto. São utilizadas a parte aérea com flor, as raízes e as sementes. Na literatura, é recomendado que não seja usada por gestantes, pois seus princípios ativos são capazes de atravessar a barreira placentária e provocar aborto (FONSECA et al., 1998).

*Physalis alkekengi* L. Solanaceae

O extrato aquoso dos frutos é recomendado por herbalistas do Irã como um contraceptivo. Este tipo de extrato, administrado a ratas na dose de 1 ml/dia, que correspondia a 1,5 g do pó do fruto, i.p., interrompeu o ciclo estral no diestro no terceiro dia de administração. A ciclicidade retornou ao normal após oito dias da última dose. O nível de progesterona plasmática diminuiu significativamente após

oito dias de administração. A isozima BB creatina quinase, que é a principal forma encontrada no músculo uterino e é induzida pelo estrógeno, sofreu uma inibição da sua atividade de 55% a 82%. Sugere-se que o extrato aquoso dos frutos de *P. alkekengi* contenha um antagonista do estrógeno que interfere com a indução da isozima BB-creatina quinase e assim diminui o suprimento de energia adequado para o animal alcançar o estágio de proestro. A diminuição dos níveis de progesterona sugere ainda que o extrato possua componentes que ajam sobre a hipófise, diminuindo a liberação de LH, o que interfere com a esteroidogênese ovariana, perturbando o balanço entre o estrógeno e a progesterona necessário para a manutenção da gravidez. Fêmeas que receberam o extrato durante os primeiros oito dias de gestação apresentavam uma redução no número de sítios de implantação (não significativa), e o número de filhotes diminuiu em 96% (VESSAL et al., 1991).

*Pilocarpus microphyllus* Stapf Rutaceae

O chá das raízes e das folhas do "jaborandi" é usado em uma vila popular de Porto Alegre para induzir o aborto (CIPRANDI et al., 1998).

*Piper aurantiacum* Wall. Piperaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Piper betle* L. Piperaceae

É usada como contraceptiva na Índia. Administração crônica do extrato de *P. betle* diminuiu o peso do útero e dos ovários e produziu acentuada alteração morfológica nestes órgãos. As fêmeas apresentaram diestro prolongado e tornaram-se inférteis (60 a 100%) pela supressão da esteroidogênese ovariana. As fêmeas que ficaram prenhes tiveram uma diminuição no número de sítios de implantação e, em altas doses, malformações nos fetos (ADHIKARY et al., 1989; ADHIKARY et al., 1990).

*Piper leptostachyum* Wall. Piperaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Piper longum* L. Piperaceae

ROC-101, um preparado com *P. longum*, bórax e *Embelia ribes*, é usado, na Índia, pelas mulheres para evitar a contracepção. Elas tomam-o duas vezes ao dia, por três dias, durante a menstruação. A suspensão das raízes, secas e moídas, administrada a ratas entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, o quarto e o sétimo dia de gestação e o primeiro e o sétimo dia de gestação, p.o., numa dose de 100 mg/kg, reduziu a prenhez e diminui o número de sítios de implantação. Entre o sexto e o nono dia de gestação, seu efeito foi mais severo, reduzindo em 80% a prenhez e promovendo a reabsorção dos poucos sítios de implantação ocorridos (GARG, 1981).

*Piper nigrum* L. Piperaceae

É usada para contracepção na Índia (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Piper* sp. Piperaceae

De acordo com a medicina folclórica de muitos países da Ásia, incluindo a Tailândia, várias espécies de *Piper* são usadas nos preparados indígenas para induzir a menstruação e terminar a gravidez no seu início (PIYACHATURAWAT et al., 1982).

No sul do Brasil, efeitos abortivos no gado têm sido atribuídos a *Piper* sp., popularmente chamada de "pariparoba" (SCHNEID et al., 1988). "Pariparoba" é usada pelas mulheres em Porto Alegre e cidades vizinhas para fins abortivos. Seu chá é ingerido contínua ou excessivamente até ocorrer o aborto. Chá das raízes e das folhas é usado (CIPRANDI et al., 1998). Em um caso, a mulher ingeriu chá quente das folhas da planta por cerca de quatro dias, até o aborto se consumir (SALVI, 1998). Esta planta foi adicionada a um chá de "arruda", pó de café e quatro comprimidos "Melhoral", mas não provocou o aborto (GEYER et al., 1998).

O extrato aquoso de suas folhas e de seus galhos, administrado a fêmeas de ratos, numa dose de 300 mg/kg/dia, entre o nono e o 21º dia de gravidez, não provocou diferença significativa entre os animais tratados e os controles ao que se refere ao número de "corpus albicans" e de fetos, índices de implantação e

reabsorção, peso dos fetos, das placentas e das membranas fetais, sexo fetal e presença de malformações (SCHNEID et al., 1988).

Por outro lado, piperina, o principal alcalóide presente em várias espécies desta família, administrada a camundongas entre o segundo e o quinto dia após o coito, na dose de 12,5 mg/kg, i.p. ou p.o., duas vezes ao dia, inibiu a implantação em 91,7% e 71,4%, respectivamente. Um efeito abortivo foi observado quando administrada entre o oitavo e o 12º dia após o coito. Quando administrada após o 15º dia de gestação, ela atrasou a data do parto em um dia, aumentou a taxa de mortalidade fetal e reduziu o peso dos fetos. Ela não teve efeito estrogênico ou antiestrogênico, mas inibiu as contrações uterinas (PIYACHATURAWAT et al., 1982).

*Pisum sativum* L. Fabaceae

Um estudo na Índia sobre o conteúdo de vitaminas de diferentes dietas levou à observação de que ratas alimentadas somente com "ervilhas" não tinham crias. Em outro experimento, também se constatou a ausência de crias em camundongas alimentadas com 30% de ervilhas na dieta. Coincidência ou não, a população do Tibet permaneceu estacionada por 200 anos e sua dieta básica consistia de "cevada" e "ervilhas" (FARNSWORTH et al., 1975a). O princípio ativo foi isolado e caracterizado como meta-xilohidroquinona, que, administrada na dose única de 1 mg/rato, durante o proestro, provocou 90% de reabsorção fetal em camundongos (BHARGAVA, 1988). O composto produzia reabsorção fetal quando dado durante os primeiros oito ou 10 dias de gestação, mas não tinha efeito quando administrado mais tarde. Foi sugerido que atue como um antagonista da vitamina E (FARNSWORTH et al., 1975a). Isoflavonas, que apresentam atividade estrogênica, foram identificadas. O seu efeito também pode estar relacionado com a sua citotoxicidade (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Plantago lanceolata* L. Plantaginaceae

Na Europa Central, era usada como um contraceptivo. A planta em pó, misturada com a dieta numa concentração de 25 a 50%, suprimiu o estro (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na Etiópia, o extrato hidroalcoólico das raízes é tomado para regular a fertilidade. Em trabalho experimental, atividade uterotônica

por parte dos extratos aquoso e etanólico e efeito antiimplantação com o extrato etanólico e a fração n-butanólica deste extrato foram encontradas (DESTA, 1994).

*Plantago major* L. Plantaginaceae

A raiz da planta é usada como um supositório vaginal para induzir aborto no Novo México (CONWAY & SLOCUMB, 1975).

*Pluchea sagittalis* (Lam.) Cabr. Asteraceae

"Quitôco" é usada em Porto Alegre, com fins abortivos (REOLON et al., 1998).

*Plumbago indica* L. Plumbaginaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). As flores, as folhas e os galhos são usados na China para amenorréia e menstruações irregulares (KONG et al., 1986).

*Plumbago rosea* L. Plumbaginaceae

É também usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Plumbago zeylanica* L. Plumbaginaceae

O decocto das raízes é tomado como abortivo na China e na Índia. Na Etiópia, o extrato hidroalcoólico das raízes é tomado para regular a fertilidade (KONG et al., 1986; BHARGAVA, 1988; DESTA, 1994). O extrato aquoso não reduziu o número de sítios de implantação significativamente em ratas que o receberam entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação, mas o extrato etanólico e a fração n-butanólica deste extrato, sim. Atividade uterotônica foi observada com os extratos aquoso e etanólico (DESTA, 1994). Atividade abortiva foi obtida com plumbagina, isolada das raízes (BHARGAVA, 1988).

*Podophyllum peltatum* L. Berberidaceae

Podofilotoxina, extraída das raízes, apresentou efeito contraceptivo em ratos (BHARGAVA, 1988). Esta substância é citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Polygonum* sp. Polygonaceae

"Erva-de-bicho" e "persicária" foram citadas no levantamento realizado em Porto Alegre sobre plantas abortivas. *Polygonum hydropiperoides* Michx. é a espécie mais comum no Rio Grande do Sul que recebe estes nomes populares, mas *P. punctatum* também é encontrada. As mulheres preparam uma infusão com três colheres de sopa da planta esmagada em um litro de água e tomam duas xícaras por dia, durante três dias (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRIA et al., 1998). Foi registrado o caso de uma mulher que abortou após tomar o chá das folhas verdes, em jejum, por cerca de uma semana (SALVI, 1998). Esta planta é composta de saponinas, flavonóides, taninos, ácido poligônico, poligonoma e um glicosídeo coagulante do sangue. Este último age principalmente no útero, causando a coagulação do sangue. Cientificamente não está comprovado se provoca o aborto, mas pode causar malformações e até a morte do feto (SIMÕES et al., 1995; FUENTEFRIA et al., 1998).

*Polygonum hydropiper* L. Polygonaceae

A infusão da planta moída era tomada na Europa Central como contraceptiva e emenagoga (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na China, as raízes são usadas em casos de menstruações irregulares (KONG et al., 1986).

A planta seca e moída, incorporada na dieta, promoveu infertilidade temporária em fêmeas e machos de camundongos e em fêmeas de cobaias. A análise histológica dos ovários revelou degeneração de folículos e ausência de corpos lúteos, sugerindo a inibição da ovulação. Os esfregaços vaginais mostraram uma duração maior do ciclo estral dos animais tratados, devido ao diestro prolongado. Uma possível explicação para seu efeito é que a função gonadotrófica da hipófise seja modificada pelo tratamento (EAST, 1955a).

*Polygonum punctatum* Elliot Polygonaceae

Caule, galhos, folhas e a planta inteira, na forma de decocto ou macerado frio, são usados no Paraguai para regular a fertilidade. O preparado é ingerido antes ou depois da data da menstruação, uma ou duas vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Polypodium phyllitidis* L. Polypodiaceae

As folhas, na forma de chá, decocto ou no mate, são usadas, no Paraguai, para regular a fertilidade. As mulheres tomam estes preparados antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia, sendo a primeira dose em jejum, e as seguintes após as refeições (HNATYSZYN et al., 1974).

*Pseudolarix kaempferi* Gord. Pinaceae

Ácido pseudolárico, um diterpeno extraído da casca das raízes, provocou o aborto em ratos, coelhos e cães. Em ratas e coelhos, era efetivo quando administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação e entre o 10<sup>o</sup> e o 12<sup>o</sup> dia de gestação, mas não entre o segundo e o quarto dia de gestação. Em cães, no entanto, era 100% ativo numa única dose entre o primeiro e o quarto dia de gestação, resultando em morte fetal. Cortes histológicos da placenta de ratas tratadas entre o sétimo e o nono dia de gestação mostravam degeneração e necrose da decídua (KONG et al., 1986).

*Psoralea corylifolia* L. Fabaceae

Na China, as sementes são usadas para menstruações irregulares (KONG et al., 1986). É usada na Índia, na Pérsia e na China com propósitos contraceptivos. O consumo de sementes de *P. corylifolia*, numa concentração de 5% na dieta, produziu uma intensa corneificação nos esfregaços vaginais e a abertura precoce da vagina em camundongas jovens. Exame histológico do aparelho reprodutor também mostrou queratinização do epitélio vaginal e hiperplasia do endométrio uterino. Estes resultados indicam estimulação estrogênica, que deve ser responsável pela alta taxa de acasalamentos inférteis. Como a ovulação não foi inibida (os ovários observados histologicamente continham folículos em vários estágios de desenvolvimento e corpos lúteos), a infertilidade deve ser decorrente de falha na fertilização ou na implantação (EAST, 1955b). Psoralidina, um "coumestan", que possui ação estrogênica, foi identificada nesta espécie e isoflavonas, também estrogênicas, foram determinadas fitoquimicamente em outras espécies deste gênero. Esta planta apresenta ainda atividade citotóxica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Pterocarpus officinalis* Jacq. Fabaceae

É usada como abortiva no Haiti, até o quarto mês de gravidez (WENIGER et al., 1982). Vários isoflavonóides, que possuem atividade estrogênica, foram encontrados neste gênero (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Pueraria tuberosa* DC. Fabaceae

Vários tipos de extratos do tubérculo, com exceção do extrato aquoso, inibiram a implantação significativamente em ratos e camundongos. Eles apresentaram atividade estrogênica e alguns também atividade progesterônica (PRAKASH et al., 1985). A presença de isoflavonóides estrogênicos foi determinada (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Randia dumetorum* Lam. Rubiaceae

Ácido oleanólico e 3 $\beta$ -glicosídeo, substâncias isoladas das sementes desta planta, evitaram a implantação em ratos (BHARGAVA, 1988).

*Rheum palmatum* L. Polygonaceae

"Ruibarbo" é usada como abortiva em Porto Alegre. As mulheres preparam a infusão da raiz em meio litro de água fervente e a tomam em jejum (REOLON et al., 1998).

*Rhoe spathacea* (Sw.) Stearn. Commelinaceae

É usada no Haiti como abortiva até o quarto mês. O suco das folhas frescas apresentou atividade estimuladora da musculatura uterina "in vitro" (WENIGER et al., 1982).

*Ricinus communis* L. Euphorbiaceae

Na Índia, esta planta é usada como abortiva, e as sementes são comidas no dia seguinte após o parto para contracepção. As sementes, o óleo das sementes e as folhas são usadas ainda como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a). Na Etiópia, o decocto das sementes é tomado para regular a fertilidade (DESTA, 1994).

No levantamento sobre plantas abortivas realizado em Porto Alegre e cidades vizinhas, a "mamona" também foi citada. As mulheres tomam duas colheres de sopa

do óleo das sementes. Ela também pode ser usada na forma de chá como foi relatado numa receita sem sucesso que incluía "arruda", vinho, conhaque e "Melhoral" (CIPRANDI et al., 1998; GEYER et al., 1998).

Diferentes extratos das sementes, em doses de até 500 mg/kg, p.o., não foram abortivos apesar de terem sido tóxicos (GARG, 1974b; KHOLKUTE et al., 1976). Em outro experimento, o extrato aquoso das sementes não inibiu a implantação, nem demonstrou atividade uterotônica. O extrato etanólico e a fração n-butanólica deste extrato, entretanto, reduziram o número de sítios de implantação em mais de 60% quando administrados a ratas entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação. A fração n-butanólica apresentou atividade uterotônica "in vitro" (DESTA, 1994). O óleo das sementes teve efeito abortivo em humanos, e os extratos das folhas e dos galhos promoveram contrações uterinas (FARNSWORTH et al., 1975a). *R. communis* também apresentou atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Rosmarinus officinalis* L. Lamiaceae

O "alecrim" é considerado contraceptivo, abortivo e emenagogo. Os Opata da América Central fazem um chá com esta planta e com *Artemisia maritima* para controlar a fertilidade (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). As folhas são usadas como emenagogas e, na África, as flores são usadas para provocar aborto (FARNSWORTH et al., 1975a). Em Porto Alegre, as mulheres preparam o decocto com duas colheres de sopa de folhas e flores frescas e picadas e três xícaras de água e tomam duas xícaras por dia até vir as regras ou ocorrer o aborto (FUENTEFRÍA et al., 1998). Chá feito somente com as folhas também é usado (CIPRANDI et al., 1998). No seu uso medicinal, o "alecrim" é contra-indicado durante a gravidez (SIMÕES et al., 1995).

*Rubus ellipticus* Sm. Rosaceae

O extrato etanólico da planta sem as raízes, quando administrado a ratas, entre o primeiro e o terceiro dia após o coito, numa dose de 50 mg/kg, evitou a implantação (BHARGAVA, 1988).

*Ruta chalepensis* L. Rutaceae

É usada no Haiti como emenagoga, mas seu uso com esta finalidade é limitado e geralmente associado a outras espécies (WENIGER et al., 1982). Na Etiópia, o extrato hidroalcoólico das folhas é tomado para regular a fertilidade. Em trabalho experimental, o extrato aquoso não inibiu a implantação, nem demonstrou atividade uterotônica. O extrato etanólico e a fração n-butanólica, entretanto, reduziram o número de sítios de implantação em mais de 60% quando administrados a ratas entre o primeiro e o 10<sup>o</sup> dia de gestação. A fração n-butanólica promoveu contrações uterinas "in vitro" (DESTA, 1994).

*Ruta graveolens* L. Rutaceae

É endêmica da região do Mediterrâneo e foi introduzida e cultivada em muitas partes do mundo por causa das suas propriedades medicinais. É usada como abortiva e emenagoga na Europa, no Vietnã, no Paquistão, na China, na Índia, na Etiópia, na África do Sul, nos E.U.A., no México, na Guatemala, no Peru, na Argentina e no Brasil (KONG et al., 1989). Na Europa e na América do Sul, o decocto quente da planta é tomado como emenagogo e, em doses maiores, como abortivo (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). No Paraguai, são usados os galhos e as folhas, na forma de infusão, decocto, macerado em água ou em cana, que são tomados antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia. A primeira dose é tomada ao levantar, em jejum, e a última ao deitar (HNATYSZYN et al., 1974). No sul do Novo México, no Arizona e no oeste do Texas, as folhas são usadas como abortivas (CONWAY & SLOCUMB, 1979). Na Índia, a erva e seu óleo são usados como emenagogos e abortivos (GANDHI et al., 1991).

Em Porto Alegre, a "arruda" é bastante usada para provocar o aborto. O chá das folhas é geralmente usado (CIPRANDI et al., 1998). "Salsa" foi adicionada ao chá quente e forte das folhas de "arruda", e o aborto ocorreu em poucos dias. A infusão concentrada de "arruda" (aproximadamente 10 g) com "canela" e "Melhoral" também é usada (REOLON et al., 1998). Para estimular a menstruação, é feita a infusão com uma colher (de café) de folhas e uma xícara de água quente. O preparado é coberto e deixado descansar por 5 min. Este chá é tomado três vezes por dia (SALVI, 1998).

A infusão das folhas é tóxica, acarretando o aborto, e, às vezes, a morte do feto pode ocorrer e ele não ser expelido. Não tem efeito abortivo após o segundo mês de

gravidez. Tomada para fins abortivos, a mulher passa muito mal, tendo cólicas e sangramento intenso. Casos onde ela foi fatal foram relatados (FONSECA et al., 1998).

O extrato etanólico de *R. graveolens*, administrado a ratas no primeiro dia de gestação, na dose de 80 mg/kg, por via intramuscular, provocou um aumento significativo de reabsorções embrionárias, mas, no quarto dia de gestação, não surtiu efeito. A infusão, no entanto, numa dose de 10 ml/kg, promoveu um aumento significativo das reabsorções embrionárias quando dada no quarto dia de gestação, p.o. A administração no quarto dia de gestação levou a uma redução significativa na implantação: o índice de implantação foi de 96% nos controles, enquanto, nos animais que receberam 40 mg/kg do extrato etanólico, foi de 83%; naqueles que receberam 80 mg/kg, de 85%, e naqueles que receberam 10 ml/kg da infusão, de 82% (GUERRA & ANDRADE, 1978).

Os extratos das folhas, dos galhos e das raízes em clorofórmio apresentaram atividade abortiva em ratas, quando administrados entre o primeiro e o 10º dia após o coito, em doses de 1000 a 1200 mg/kg/dia, p.o. O fracionamento dos extratos levou ao isolamento de chalepensina que atua no período de pré-implantação (KONG et al., 1989).

Por outro lado, o extrato hidroalcoólico das folhas de *R. graveolens*, administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, na dose de 125 mg/kg/dia, p.o., não teve efeito significativo sobre a implantação, mas quando administrado entre o 11º e o 13º dia de gestação, teve um efeito abortivo (66%) como evidenciado pelo sangramento vaginal no 14º dia de gestação em três dos seis animais tratados e pela ausência de fetos em quatro dos seis animais. O extrato não alterou o ciclo estral, mas teve um forte efeito estimulante da musculatura uterina (RAO et al., 1988).

As suspensões aquosas das raízes e das partes aéreas moídas, o extrato seco obtido pela infusão das partes aéreas moídas e os extratos das partes aéreas em éter de petróleo e em metanol obtidos em Soxhlet reduziram significativamente o número de ratas prenhes, quando administrados em doses de 4 ou 8 g/kg, p.o., entre o primeiro e o 10º dia de gestação. A suspensão aquosa das partes aéreas, administrada entre o primeiro e o terceiro dia de gestação (período pré-implantação), o quarto e o

sexto dia de gestação (período periimplantação) e o sétimo e o nono dia de gestação (período pós-implantação), p.o., reduziu o número de fêmeas prenhes em 60%. Estes preparados não tiveram efeito em hamsters, quando administrados entre o primeiro e o oitavo dia de gestação, levando a crer que a sua ação se dá por um antagonismo do pico de estrógeno antes da implantação, que ocorre em ratos, mas não em hamsters. Então princípios antiestrogênicos podem ser responsáveis pelo seu efeito. Rutina, um dos principais componentes desta planta, também foi testada, mas não promoveu nenhuma resposta, mesmo em doses elevadas, como 80 g/kg em ratos e 400 g/kg em hamsters, sugerindo que não seja o princípio ativo (GANDHI et al., 1991).

Alcalóides, derivados cumarínicos, terpenos, triterpenos e flavonóides foram encontrados nesta planta (KONG et al., 1989). Os principais componentes químicos desta planta são a rutina, um glicosídeo que se hidrolisa em ramnose, glicose e quercetina, e uma essência constituída sobretudo de metil-cetona (cerca de 90%). Esta planta provoca uma congestão sangüínea no baixo ventre e estimula as contrações da musculatura uterina (FUENTEFRÍA et al., 1998).

*Salvia plebeia* R.Br. Lamiaceae

É usada como contraceptiva na Índia e para amenorréia na China (FARNSWORTH et al., 1975a; KONG et al., 1986).

*Salvia officinalis* L. Lamiaceae

É mencionada na literatura “Ayurvedic” e na “Materia Medica” como tendo propriedades abortivas, mas diferentes extratos das suas folhas, administrados a ratas entre o primeiro e o 10º dia de gestação, na dose de 250 mg/kg, não demonstraram efeito (KHOLKUTE et al., 1976). As folhas também são usadas na Índia como emenagogas (FARNSWORTH et al., 1975a). *S. officinalis* apresentou atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b). Cada grama da planta seca corresponde a 6 U.I. de estrona. Para regularizar a menstruação toma-se, diariamente, três colheres de sopa do extrato hidroalcoólico obtido com cerca de 90 g de "sálvia" em 1 l de vinho por 90 dias. Beber este preparado em altas doses pode causar aborto (OLIVEIRA et al., 1998).

*Sanguisorba officinalis* L. Rosaceae

É usada na Europa Central como contraceptiva (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Colocada na dieta numa concentração de 20 a 30%, promoveu uma duração anormal do ciclo estral de camundongas, pois prolongou a fase diestro. As fêmeas, no entanto, acasalaram e ficaram prenhes (EAST 1955d). Esta planta apresentou citotoxicidade (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Sapindus trifoliatus* L. Sapindaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato alcoólico das sementes, administrado a ratas, numa dose de 100 e 500 mg/kg, inibiu a prenhez em 80% e 100%, respectivamente (BHARGAVA, 1988).

*Schinus latifolius* Engl. e *Schinus polygamus* (Cav.) Cabr. Anacardiaceae

São usadas no Chile para regular a fertilidade (MANDICH et al., 1984).

*Schinus weinmanniaefolius* (Mart.) Engl. Anacardiaceae

No Paraguai, as mulheres fazem a infusão ou decocto com os ramos e as folhas (também podem ser adicionados as raízes e o caule) e tomam antes ou depois da data da menstruação, três vezes ao dia (HNATYSZYN et al., 1974).

*Schubertia multiflora* Mart. Asclepiadaceae

É usada no Brasil como emenagoga e abortiva. O extrato hidroalcoólico das raízes foi administrado a ratas entre o primeiro e o sétimo dia de gestação, na dose de 80 mg/kg, p.o., provocando uma inibição da implantação em quatro das seis fêmeas tratadas (66%). Quando administrado entre o 11<sup>o</sup> e o 13<sup>o</sup> dia de gestação, reduziu o número de fetos. Mudanças hormonais, avaliadas por alterações no ciclo estral de fêmeas não grávidas, não foram observadas. O extrato também não age por um aumento da contratilidade uterina, já que isto não foi visto "in vitro" (RAO et al., 1988).

*Semecarpus anacardium* L. Anacardiaceae

As hindus cozinham as raízes desta planta na água do arroz azedo e a tomam por três dias, no fim do período menstrual, para tornarem-se estéreis (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Senna alexandrina* Mill. Caesalpiniaceae

As folhas da "erva-de-sena" são usadas em Porto Alegre para provocar aborto (SALVI, 1998). *Cassia lanceolata* Forsskal, sinónimo de *S. alexandrina*, é usada na Índia para contraceção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Senna corymbosa* (Lam.) Irwin & Barneby Caesalpiniaceae

Em Porto Alegre, "fedegoso" é usado com propósitos abortivos. As mulheres preparam um chá com as folhas ou o decocto com quatro colheres de chá da casca da raiz triturada e uma xícara de água. Deste último preparado elas tomam uma xícara por dia durante quatro dias. Como esta planta age como um forte purgante em doses altas, o seu efeito abortivo pode ser devido às contrações nos órgãos abdominais de maneira geral (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRÍA et al., 1998).

*Senna occidentalis* (L.) Link (= *Cassia occidentalis* L.) Caesalpiniaceae

As raízes, na forma de infusão ou decocto, são usadas para regular a fertilidade no Paraguai. As mulheres ingerem o preparado antes ou depois da data da menstruação, ao se levantar, durante o dia como bebida fria e ao se deitar (HNATYSZYN et al., 1974). As raízes são usadas, juntamente com as raízes de *Solanum sisymbriifolium* Lam., como emenagogas no nordeste da Argentina (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987). As folhas e os galhos de *S. occidentalis* apresentaram atividade oxicídica (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Smilacina stellata* (L.) Dest. Liliaceae

As índias de Nevada tomam a infusão das raízes desta planta para regularizar desordens menstruais. A concepção é evitada tomando meia xícara do chá das folhas diariamente, durante uma semana (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Solanum nigrum* L. Solanaceae

É usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Solanum sisymbriifolium* Lam. Solanaceae

No Paraguai, o decocto, o chá ou o macerado frio das raízes é tomado antes ou depois da data da menstruação, várias vezes ao dia, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974). No nordeste da Argentina, as raízes são usadas, juntamente com *Senna occidentalis*, como emenagogas (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Solanum tuberosum* L. Solanaceae

Apresentou atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975b).

*Sophora japonica* L. Fabaceae

O extrato do fruto demonstrou atividade abortiva em vários animais de laboratório, e três princípios ativos foram isolados: "sophoricoside", "kaempferol" e genisteína. Eles atuavam no início da gestação. "Sophoricoside" demonstrou atividade estrogênica (KONG et al., 1986).

*Sophora microphylla* Ait. Fabaceae

É usada no Chile como reguladora da fertilidade (MANDICH et al., 1984).

*Sporobolus indicus* (L.) R.Br. Poaceae

No Paraguai, o decocto desta planta, juntamente com *Digitaria horizontalis*, é ingerido antes ou depois da data da menstruação, uma ou várias vezes ao dia, para regular a fertilidade (HNATYSZYN et al., 1974).

*Stemodia durantifolia* Sw. Scrophulariaceae

É usada no Haiti como reguladora da fertilidade (WENIGER et al., 1982).

*Stevia rebaudiana* Bert. Asteraceae

As mulheres de tribos indígenas paraguaias no Mato Grosso bebem diariamente o decocto feito com folhas e galhos secos de *S. rebaudiana* como um contraceptivo.

O decocto desta planta, dado a ratas em pequenos bebedouros, numa dose de 10 ml/rato/dia, por 12 dias antes do acasalamento e por mais seis dias na presença do macho, provocou uma redução na fertilidade de 57 a 79%, avaliando-se o número de crias. Uma redução de 50 a 57% na fertilidade ainda era evidente 50 a 60 dias depois da interrupção do tratamento (PLANAS & KUC, 1968).

*Stryphnodendron pollyphyllum* M. Mimosaceae

O "barbatimão" é conhecido como abortivo para o gado em várias regiões de Minas Gerais. A administração de cinco sementes por dia na ração de ratas entre o primeiro e o segundo dia de gestação, o terceiro e o quarto dia de gestação, o quinto e o sexto dia de gestação e o sétimo e o oitavo dia de gestação não alterou significativamente o índice de implantação, mas a administração entre o quinto e o sexto dia de gestação e entre o sétimo e o oitavo dia de gestação promoveu a reabsorção total dos embriões implantados (GUERRA et al., 1980). Outro trabalho também constata a ocorrência de reabsorções embrionárias em ratas que receberam as sementes moídas no quinto, no sexto e no sétimo dia de gestação (BHARGAVA, 1988).

*Tabernaemontana heyneana* Wall. Apocynaceae

O extrato das suas raízes evitou a prenhez de ratas. Coronaridina, um alcalóide isolado das raízes, mostrou ser o princípio ativo: evitava a implantação e tinha uma alta atividade estrogênica (FARNSWORTH et al., 1975).

*Tanacetum vulgare* L. Asteraceae

"Catinga-de-mulata" foi bastante citada no levantamento realizado em Porto Alegre sobre plantas usadas como reguladoras da fertilidade. As mulheres preparam um chá com toda a planta ou um decocto com quatro colheres de sopa das folhas ou flores picadas ou esfareladas em meio litro de água. Este último preparado é tomado ainda morno, duas ou três xícaras por dia, até ocorrer o aborto (CIPRANDI et al., 1998; FUENTEFRIA et al., 1998). Houve o relato da ocorrência de aborto após a ingestão do chá quente e forte da planta durante alguns dias. É também empregada para amenorréia e dismenorréia (SALVI, 1998).

*Taxus baccata* L. Taxaceae

O extrato aquoso de suas folhas, em doses de 100 e 500 mg/kg, inibiu a prenhez em ratos em 60% e 80%, respectivamente (BHARGAVA, 1988).

*Terminalia arjuna* W. & A. Combretaceae

O extrato hidroalcoólico dos galhos, numa dose de 200 mg/kg, apresentou atividade abortiva (60%) em ratos (BHARGAVA, 1988).

*Thuja occidentalis* L. Cupressaceae

Seu efeito abortivo foi comprovado em humanos. Promoveu o aumento da contratilidade uterina (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Trichosanthes bracteata* Voigt Cucurbitaceae

É usada como contraceptiva e abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Trichosanthes cucumerina* L. Cucurbitaceae

É usada na Índia como contraceptiva, emenagoga e abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Trichosanthes kirilowii* Maxim. Cucurbitaceae

As raízes desta planta têm sido usadas com outras seis ervas chinesas em uma prescrição antiga para induzir o aborto (KONG et al., 1986). Tricosantina, uma proteína obtida do extrato das raízes, diminuiu os níveis circulantes de progesterona e promoveu aborto em camundongas (dose de 50 µg, i.p., no 11º dia de gestação) e em coelhas (dose de 2 mg ou 1 mg, i.p., no 17º ou 22º dia de gestação). Quando administrada no sexto ou no 10º dia de gestação, não teve efeito sobre a gestação de coelhos, nem sobre os níveis de progesterona. O efeito abortivo não é resultado somente da luteólise, mas provavelmente de efeitos tóxicos sobre a placenta e/ou embrião (SAKSENA et al., 1979). Triconsantina atua causando necrose do córion, o que promove a síntese de prostaglandinas pela placenta. O uso clínico de tricosantina em abortos retidos, molas hidatiformes e gestações ectópicas teve sucesso (KONG et al., 1986).

*Uncaria tomentosa* DC. Rubiaceae

Um extrato das raízes, livre de tanino, na dose de 6,25 mg/kg, evitou a prenhez em camundongos (BHARGAVA, 1988). O extrato aquoso da "unha-de-gato", administrado a camundongas no período pré-implantação, teve efeito embriotóxico (IZIGA et al., 1997).

*Urena lobata* L. Malvaceae

Na Nova Irlanda e na Índia, as folhas são mastigadas para induzir aborto (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Verbena bonariensis* L. Verbenaceae

Na África, é usada como abortiva (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Verbena litoralis* H.B.K. Verbenaceae

No Paraguai, as folhas e os galhos são usados para preparar o decocto, o chá ou o mate. As mulheres o tomam, antes ou depois da data da menstruação, uma, duas ou três vezes ao dia (a primeira dose ao levantar e a última ao deitar) (HNATYSZYN, 1974). No nordeste da Argentina, as folhas são usadas como emenagogas (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

*Verbena officinalis* L. Verbenaceae

Na Índia, é usada para induzir o aborto e, na China, é usada para amenorréia (FARNSWORTH et al., 1975a; KONG et al., 1986). O decocto das raízes é tomado na Etiópia para regular a fertilidade. Os extratos aquoso e etanólico das raízes promoveram contrações no músculo uterino isolado, mas não tiveram efeito significativo sobre a implantação de ratas (DESTA, 1994). O princípio ativo verbenalina demonstrou atividade oxicótica (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Viburnum ovatifolium* Rehd. Caprifoliaceae

As raízes são usadas para irregularidades menstruais na China (KONG et al., 1986).

*Viburnum prunifolium* L. Caprifoliaceae

É usada na Itália como abortivo e emenagogo. Alivia a dismenorréia e controla a fertilidade. O decocto quente é tomado quatro a cinco dias antes do período menstrual (DE LASZLO & HENSHAW, 1954).

*Vinca erecta* Regel & Schmalh. Apocynaceae

O constituinte químico vincamina teve efeito abortivo em humanos e, em estudos "in vitro", estimulou a contratilidade uterina (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Vinca major* L. Apocynaceae

As raízes são usadas como abortivas, e o constituinte químico reserpina promoveu a contratilidade uterina em testes "in vitro" (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Vitex agnus-castus* L. Verbenaceae

Na Europa Central, era usada como contraceptiva. Retardo do estro foi observado em ratas (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na Itália, o fruto é usado como emenagogo (FARNSWORTH et al., 1975a).

*Vitex negundo* L. Verbenaceae

Rasps das raízes são mastigadas com betel e engolidas pelos Buka das Ilhas "Solomon", para contracepção (DE LASZLO & HENSHAW, 1954). Na Índia, é usada como abortiva, e os frutos, como emenagogos (FARNSWORTH et al., 1975a). O extrato etanólico desta planta, numa dose de 200 mg/kg, demonstrou atividade antiovulatória em coelhas (60%) (VOHORA et al., 1973 apud BHARGAVA, 1988). Das sementes de *V. negundo* foi isolada a substância 5,7,3-trihidroxi-6`8`4-trimetoxiflavona, que, administrada numa dose de 60 mg/kg, entre o quarto e o sexto dia após o coito, evitou a implantação em camundongas (BHARGAVA, 1988).

*Vitex trifolia* L. Verbenaceae

Na Índia, é usada para provocar o aborto, e seus frutos são usados para induzir a menstruação (FARNSWORTH et al., 1975a). Na China, as sementes são usadas para regular a fertilidade (KONG et al., 1986).

## 1.2 Considerações sobre *Maytenus ilicifolia* Mart.

*Maytenus ilicifolia* Mart. pertence à família Celastraceae e é encontrada no sul do Brasil, no Paraguai, Uruguai e Argentina (AHMED et al., 1981). É conhecida popularmente como "espinheira-santa" ou "cancorosa", e seu uso para males gástricos, no sul do país, é bastante difundido. Foi verificado que existe realmente uma ação preventiva e curativa para úlceras, além de combater a hiperacidez. Sua ação se dá através do aumento do pH e do volume do suco gástrico (CARLINI & BRAZ, 1988; SOUZA-FORMIGONI et al., 1991).

A posologia oral das preparações populares da "espinheira-santa" para tratamento de úlceras é em torno de uma xícara (140 a 150 ml) da infusão, feita com cerca de 3 g de pó das folhas (CARLINI et al., 1988).

Além de antiulcerogênica e cicatrizante, é considerada antisséptica, analgésica, antiasmática e diurética (SIMÕES et al., 1998).

As mulheres do Paraguai tomam o chá de suas folhas, galhos e raízes para contracepção e para induzir a menstruação (HNATYSZYN, 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a, b; AHMED et al., 1981). As índias Chirita (tupiguarani) começam a tomar o decocto após o parto e elas não mais concebem até a criança ter a idade de caminhar (ARENAS & MORENO AZORERO, 1977b). Como emenagoga, esta espécie é fervida ou deixada na água e é ingerida antes da data da menstruação ou logo depois da sua ausência ser notada. A dose foi determinada em aproximadamente 9 g de material vegetal por dia até a menstruação começar (AHMED et al., 1981).

No nordeste da Argentina, a casca e as folhas são utilizadas como abortivas e emenagogas (MARTÍNEZ CROVETTO, 1987).

Como mencionado anteriormente, não foram encontradas, na literatura, informações sobre o seu uso como reguladora da fertilidade no Brasil, mas um levantamento realizado em Porto Alegre e cidades vizinhas registrou o seu uso como contraceptiva e abortiva (REOLON et al., 1998; SALVI, 1998).

Flavonóides, taninos, saponinas e alcalóides são alguns dos principais constituintes desta planta (ALICE et al., 1985 apud VARGAS et al., 1991).

Atualmente esta planta tem despertado interesse devido à presença de substâncias citotóxicas e antitumorais, os maitansinóides, que são triterpenos (ITOKAWA et al., 1991), o que justificaria o seu uso popular contra neoplasias. Extratos das raízes apresentaram atividades antimicrobiana e antitumoral, que foram atribuídas aos componentes maitenina e pristimerina (GONÇALVES DE LIMA, 1971). Há dados de experimentação clínica dessa planta em pacientes cancerosos (SANTANA et al., 1971).

Outro exemplo de maitansinóide é a maitansina, que é um potente inibidor mitótico (RAO et al., 1979; HUANG et al., 1985). Ela se mostrou 100 vezes mais potente que a vincristina em ouriço-do-mar. O efeito antimitótico da maitansina se deve à despolimerização e à inibição da polimerização das moléculas de tubulina. Ela, no entanto, não tem efeito sobre a síntese de macromoléculas ou de DNA (RAO et al., 1979).

Maitansina apresenta ainda uma atividade embriotóxica e teratogênica. Análise citogenética revelou um aumento na incidência de anormalidades numéricas nos cromossomos de embriões de fêmeas de camundongos albinos Swiss, cujo tratamento se deu no oitavo dia de gestação. Um aumento significativo na incidência de morte intrauterina e uma diminuição significativa do peso corporal dos fetos foram observados em fêmeas que receberam uma única injeção de 0,2 a 0,25 mg/kg de maitansina, i.p., no sexto, sétimo ou oitavo dia de gestação. Diversas malformações foram produzidas, principalmente nos fetos cujas mães receberam a droga no sétimo dia de gestação. As mais frequentes foram: microtia, hidrocefalia, anormalidades craniais, incluindo exencefalia, e do esqueleto axial. A atividade embriotóxica e teratogênica de maitansina era maior do que a de colchicina, mas era menor do que a de vincristina (SIEBER et al., 1978).

O extrato aquoso das folhas de *M. ilicifolia*, no entanto, não apresentou atividade mutagênica no teste de Ames (VARGAS et al., 1991).

Foi sugerido que a baixa concentração de maitansinóides na dose diária bebida pelas paraguaias (5,3-6,9 µg/ 9 g em 750 ml) provavelmente não cause efeitos adversos nas mulheres que tomam esta planta para regular a fertilidade (AHMED et al., 1981).

Em ratos, as infusões de folhas de *M. ilicifolia* e de uma mistura de folhas de *M. ilicifolia* e de *Maytenus aquifolium* Mart., administradas p.o., diariamente, não produziram alterações no peso, na temperatura e nos parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos (CARLINI et al., 1988; OLIVEIRA et al., 1991).

Análises toxicológicas em voluntários mostraram que a infusão de "espinheira-santa" não é tóxica para o ser humano (CARLINI & FROCHTENGARTEN, 1988).

### 1.3 Objetivos

1. Estudar a possível ação contraceptiva e abortiva do extrato integral de folhas de *M. ilicifolia* ("espinheira-santa"), validando ou não o seu uso popular como reguladora da fertilidade;
2. Determinar o período reprodutivo sensível à ação da droga;
3. Avaliar as alterações morfológicas e funcionais que este tratamento provoca nos organismos materno e embrionário/fetal, procurando determinar as células/tecidos-alvo da sua ação.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Animais**

Foram utilizados camundongos *Mus domesticus domesticus*, linhagem CF1, fornecidos pela Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS), Porto Alegre, RS. Os animais foram mantidos no Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em condições ambientais de temperatura (20 a 25°C) e de fotoperíodo, onde receberam ração Nuvilab CR-1® (Nuvital, Conlombo, PR) e água “ad libitum”.

### **2.2 Material vegetal e extração**

Folhas secas de *Maytenus ilicifolia* Mart. foram fornecidas e identificadas pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrônômicas (CPQBA) da UNICAMP, em Paulínia (SP), onde esta planta é cultivada. Uma amostra foi depositada no herbário do CPQBA/UNICAMP, sob registro n° 455. O material vegetal havia sido secado à sombra, em local bem ventilado e à temperatura ambiente, por cerca de 5 dias.

As folhas foram moídas em moinho de faca e martelo "Cremasco" (tamis = 1,5 mm). O pó (1683,58 g) foi umedecido com etanol 70% (3 L) e deixado em maceração por 15 min. A droga foi colocada em percolador, compactada e macerada com 4 L de etanol 70%, por 20 h. A percolação foi então realizada, numa velocidade rápida (90 gotas ou 5 ml por min). Líquido extrator foi adicionado (13 L de etanol 70%) até esgotar o material vegetal.

A evaporação do solvente foi realizada em aparelho Rotavapor "Buchi", a vácuo e a 40°C. O concentrado foi liofilizado em um liofilizador “LK4 - Edwards do

Brasil”. Como foi obtido 508,48 g de liofilizado a partir de 1683,58 g da planta moída, o rendimento foi de 30,2%. O extrato liofilizado foi armazenado à temperatura ambiente e protegido da luz, em dessecador, a vácuo e com sílica-gel.

## **2.3 Procedimento**

### **2.3.1 Dose e via de administração**

A droga foi testada nas diferentes fases da vida reprodutiva das fêmeas e do desenvolvimento embrionário e fetal. Cada fase experimental foi constituída por dois grupos: um grupo tratado, que recebeu 1000 mg/kg/dia do extrato vegetal suspenso em água destilada, numa proporção de 150 mg para 1 ml, e um grupo controle, que recebeu somente o veículo (6,7 ml/kg). A administração foi por via oral (p.o.), através de uma agulha intradérmica adaptada e acoplada a uma seringa de tuberculina.

### **2.3.2 Experimento 1: Efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino e avaliação da sua toxicidade**

Neste experimento, foi estudada a ação do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino pela análise histológica dos seus órgãos.

A ação tóxica desta droga foi avaliada pelo ganho de peso corporal durante o experimento e pelo índice mitótico, obtido nas criptas intestinais, ao final do tratamento. A presença de alterações celulares na mucosa intestinal também foi considerada.

Além disso, como uma forma de evidenciar possíveis efeitos tóxicos do extrato nas diferentes fases do ciclo estral ou da gestação, onde o organismo materno poderia estar mais suscetível, nos demais experimentos também foi estimado o ganho de peso corporal.

Dez fêmeas em proestro foram selecionadas para iniciar este experimento. Para tanto, foram realizados esfregaços vaginais, que foram fixados em etanol 95%-éter (1:1) e corados segundo SHORR (1941). As fêmeas em proestro foram pesadas. Cinco fêmeas receberam a droga, constituindo o grupo tratado, e cinco fêmeas receberam o veículo, constituindo o grupo controle. A administração foi realizada

por nove dias. No dia seguinte à última dose, elas foram novamente pesadas, submetidas ao esfregaço vaginal para determinação da fase do ciclo estral e sacrificadas para coleta do aparelho reprodutor e de um segmento do intestino delgado (duodeno) próximo ao estômago (a uma distância aproximada de 1 cm e com o tamanho de 1 cm). O material foi fixado em líquido de Bouin por cerca de 20 h, desidratado e incluído em parafina. Foram realizados cortes de 7  $\mu$ m, que foram corados com hematoxilina e eosina.

O índice mitótico (ou metafásico) foi calculado a partir da razão do número de células em metáfase pelo número de células totais (2000 células interfásicas e mitóticas) encontradas nas glândulas intestinais. Nesta região, células alteradas também foram contadas; foram avaliadas 2000 células por animal.

### **2.3.3 Experimento 2: Estudo do efeito contraceptivo**

Um possível efeito contraceptivo por parte de *M. ilicifolia* foi considerado para o delineamento deste experimento.

Fêmeas em proestro receberam a droga (ou o veículo) por nove dias consecutivos, e o seu ciclo estral foi acompanhado diariamente, através de esfregaços vaginais fixados em álcool - éter (1:1) e corados segundo SHORR (1941). No nono dia de administração, as fêmeas foram colocadas nas gaiolas dos machos e mantidas com eles até a observação da rolha vaginal, que indica a ocorrência do acasalamento, ou por, no máximo, 25 dias. Os esfregaços vaginais e a administração continuaram a ser realizados até este período. A duração do ciclo estral e o tempo para a ocorrência do acasalamento foram registrados.

As fêmeas foram pesadas no início do experimento, i.e., no primeiro dia de administração; no dia seguinte à nona dose; no dia da presença da rolha vaginal, que foi considerado o primeiro dia de gestação (1<sup>o</sup> ddg), e no 18<sup>o</sup> ddg.

As fêmeas prenhes, no 18<sup>o</sup> ddg, foram anestesiadas com cloridrato de tiazina (Rompun®, Bayer, São Paulo, SP), sacrificadas por deslocamento cervical e submetidas à laparotomia. Os corpos lúteos dos ovários foram contados sob estereomicroscópio, e os ovários foram pesados. Os cornos uterinos foram seccionados na extensão longitudinal e, após a retirada dos fetos, das placentas e das reabsorções tardias, colocados em sulfeto de amônio 10%, por 10 min, para

contagem dos sítios de implantação e de reabsorções embrionárias precoces (SALEWSKI, 1964). As reabsorções tardias, os embriões ou fetos degenerados ou mortos e os fetos vivos foram contados. Os fetos vivos e as placentas foram pesados. Os fetos foram ainda observados quanto à presença de malformações externas.

A partir destes valores foram calculados os índices reprodutivos: índice de acasalamento ( $IA = \text{número de fêmeas que acasalaram} / \text{número de fêmeas do grupo} \times 100$ ), índice de fertilidade ( $IF = \text{número de fêmeas com crias} / \text{número de fêmeas que acasalaram} \times 100$ ), índice de implantação ( $II = \text{número de sítios de implantação} / \text{número de corpos lúteos} \times 100$ ), índice de reabsorção ( $IR = \text{número de embriões reabsorvidos} / \text{número de corpos lúteos ou de sítios de implantação} \times 100$ ), índice de mortalidade ( $IM = \text{número de embriões ou fetos degenerados ou mortos} / \text{número de corpos lúteos} \times 100$ ) e índice de natalidade ( $IN = \text{número de fetos vivos} / \text{número de corpos lúteos ou de sítios de implantação} \times 100$ ). Ainda foram estimados os índices de perda embrionária antes da implantação ( $IPEai = \text{número de corpos lúteos} - \text{número de sítios de implantação} / \text{número de corpos lúteos} \times 100$ ), de perda embrionária total ( $IPEt = IPEai + IR + IM$ ) e de viabilidade embrionária ( $IV = 100 - IPEt$  ou  $= IN$ ).

### **2.3.4 Experimento 3: Estudo do efeito abortivo: administração entre o primeiro e o terceiro dia de gestação**

Para avaliar uma possível ação abortiva do extrato antes que ocorra a implantação dos embriões, foi realizado o seguinte procedimento: as fêmeas foram colocadas nas gaiolas dos machos para permitir o acasalamento; com a presença da rolha vaginal indicando a ocorrência deste, as fêmeas receberam a droga do 1º ao 3º ddg. As fêmeas foram pesadas no 1º ddg, no dia seguinte à última dose (4º ddg) e no 18º ddg, quando foram sacrificadas e dissecadas. Os mesmos parâmetros reprodutivos observados no experimento anterior foram avaliados, e os índices, com exceção dos índices de fertilidade e de acasalamento, determinados. Os fetos foram observados quanto à presença de malformações externas e fixados em líquido de Bouin para posterior análise macroscópica da presença de malformações internas pelo método de BARROW & TAYLOR (1969), ou foram fixados em etanol 95º e corados com alizarina vermelha (DAWSON, 1926) para exame do esqueleto e

contagem dos centros de ossificação dos ossos metacárpicos e metatársicos, costelas, esterno e vértebras lombares, sacrais e caudais (ALIVERTI et al., 1979).

Os grupos controle e tratado foram formados por 10 animais cada.

#### **2.3.5 Experimento 4: Estudo do efeito abortivo: administração entre o quarto e o sexto dia de gestação**

Um eventual efeito do extrato sobre a implantação embrionária foi investigado com este experimento. Fêmeas entre o 4º e o 6º ddg receberam a droga (n = 10), sendo que os animais controles (n = 10) receberam somente o veículo. As fêmeas foram pesadas no início do experimento (1º ddg), no início da administração (4º ddg), no dia seguinte ao final da administração (7º ddg) e no final do experimento (18º ddg). As fêmeas foram sacrificadas no 18º ddg, e o procedimento descrito no Experimento 2 foi seguido. A análise dos fetos para malformações internas e anomalias esqueléticas, como descrita no experimento anterior, também foi realizada.

#### **2.3.6 Experimento 5: Estudo do efeito abortivo: administração entre o sétimo e o nono dia de gestação**

Para se determinar um efeito abortivo no período da placentação e da organogênese inicial, o extrato foi administrado do 7º ao 9º ddg. As fêmeas foram pesadas no início do experimento (1º ddg), no início da administração (7º ddg), no dia seguinte ao final da administração (10º ddg) e no final do experimento (18º ddg). As fêmeas no 18º ddg foram submetidas à laparotomia, e a metodologia descrita no Experimento 2 foi seguida. Os fetos foram analisados para malformações internas e anomalias esqueléticas como descrito no Experimento 3.

Cada grupo foi constituído por 10 animais.

#### **2.3.7 Experimento 6: Avaliação da embriotoxicidade**

Para investigar o efeito do extrato sobre os embriões antes da implantação, fêmeas entre o 1º e o 3º ddg receberam a droga (n = 9) ou o veículo (n = 10). No 4º ddg, aproximadamente às 14 h, as fêmeas foram sacrificadas, e os embriões,

coletados por lavagens dos cornos uterinos com tampão fosfato 0,1 M, pH 7,2 (1 ml por corno uterino). Os embriões foram analisados quanto ao número, estágio de desenvolvimento e aspecto morfológico. Os ovários foram coletados, e os corpos lúteos foram contados sob estereomicroscópio, para comparação com o número de embriões. As fêmeas foram pesadas no 1º ddg e no 4º ddg.

### **2.3.8 Experimento 7: Efeito da administração do extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação sobre a morfologia do aparelho reprodutor**

Para analisar a ação da droga sobre o aparelho reprodutor, em especial o útero, no período pré-implantação, três fêmeas que receberam o extrato entre o 1º e o 3º ddg e três fêmeas controles foram sacrificadas no 4º ddg, em torno das 14 h. O aparelho reprodutor foi dissecado, fixado em líquido de Bouin por cerca de 20 h, desidratado e incluído em parafina. Foram realizados cortes de 7 µm, que foram corados com hematoxilina e eosina.

### **2.3.9 Experimento 8: Avaliação da atividade estrogênica**

Para avaliar a presença ou não de atividade estrogênica por parte de *M. ilicifolia* foram usados parâmetros como a época da abertura da vagina, a corneificação do epitélio vaginal e o peso uterino relativo de camundongas jovens, sexualmente imaturas (RUBIN et al., 1951; BHARGAVA, 1986). Camundongas com 23 a 25 dias de idade foram selecionadas para este experimento (10 fêmeas por grupo). Elas foram pesadas, avaliadas quanto a não abertura da vagina e submetidas ao esfregaço vaginal. As fêmeas receberam o extrato (ou o veículo) por três dias consecutivos, e, durante este período, os esfregaços continuaram sendo realizados e uma eventual abertura da vagina, registrada. No dia seguinte à última dose, foram novamente pesadas, avaliadas quanto à abertura da vagina e submetidas ao esfregaço vaginal. Foram então sacrificadas, e o útero coletado e pesado. O peso uterino relativo foi calculado, considerando o peso corporal equivalente a 100 g.

## **2.4 Análise Estatística**

Os resultados sobre o peso corporal e o peso dos órgãos reprodutores, bem como os diversos parâmetros reprodutivos e índices calculados, foram analisados pelo teste  $t$  de "Student". O nível de significância considerado foi de 5%. Foi utilizado o programa estatístico SSPS ("Statistical Package for Social Science") para Windows, versão para estudantes.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino e avaliação da sua toxicidade (Experimento 1)

Para a análise do aparelho reprodutor feminino, foram selecionadas fêmeas em proestro que receberam, por nove dias consecutivos, p.o., 1000 mg/kg/dia do extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas de *M. ilicifolia*.

A toxicidade do extrato foi avaliada pelo ganho de peso corporal neste período e pelos índices mitótico e de células alteradas, obtidos na mucosa intestinal.

Em relação ao ganho de peso corporal, os valores dos grupos tratado e controle não diferiram significativamente, embora o grupo tratado tenha apresentado uma perda significativa de peso (TAB. 1; TAB. 17, ANEXO 1).

TABELA 1 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado a fêmeas em proestro, por nove dias, sobre o peso corporal (g).

Grupo	Peso inicial	Peso final	Ganho de peso
<b>Tratado</b>	29,66 ± 1,18	28,38 ± 1,3*	-0,88 ± 0,69
<b>Controle</b>	29,48 ± 1,41	29,74 ± 1,29	0,26 ± 1,35

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=5);

\* significativamente diferente do peso inicial (p < 0,05), teste *t* de Student

O índice mitótico obtido no grupo tratado, avaliando o número de células em metáfase presentes nas glândulas intestinais (FIG. 1A), foi semelhante ao do grupo controle (TAB. 2; TAB. 18, ANEXO 1).

A presença de células alteradas também foi quantitativamente avaliada nestes animais. Foram consideradas como células alteradas: células eosinófilas, apresentando corpos escuros e núcleo, quando presente, picnótico ou com formato irregular, exibindo alteração na compactação da cromatina, ou ainda figuras mitóticas anormais (FIG. 1B). No grupo tratado, a presença de células alteradas foi maior do que no grupo controle, mas não estatisticamente significativa (TAB. 2; TAB. 18, ANEXO 1).

TABELA 2 - Índice mitótico (ou metafásico) e índice de células alteradas obtidos nas glândulas intestinais de fêmeas controles e submetidas à administração do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) por nove dias.

<b>Grupo</b>	<b>Índice mitótico</b>	<b>Índice de células alteradas</b>
<b>Tratado</b>	0,53 ± 0,12	0,91 ± 0,47
<b>Controle</b>	0,6 ± 0,13	0,44 ± 0,15

Índice mitótico =  $n^{\circ}$  de células em metáfase/2000 células totais x 100;

Índice de células alteradas =  $n^{\circ}$  de células alteradas/2000 células totais x 100.

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=5).

Todas as fêmeas encontravam-se em proestro no início do experimento, mas, no dia do sacrifício, estavam em diferentes fases do ciclo estral (TAB. 19, ANEXO 1). Três animais do grupo tratado estavam em estro e dois, em diestro (FIG. 2). Os animais controles estavam em diestro, mas dois destes, no entanto, estavam no final do diestro, entrando em proestro.

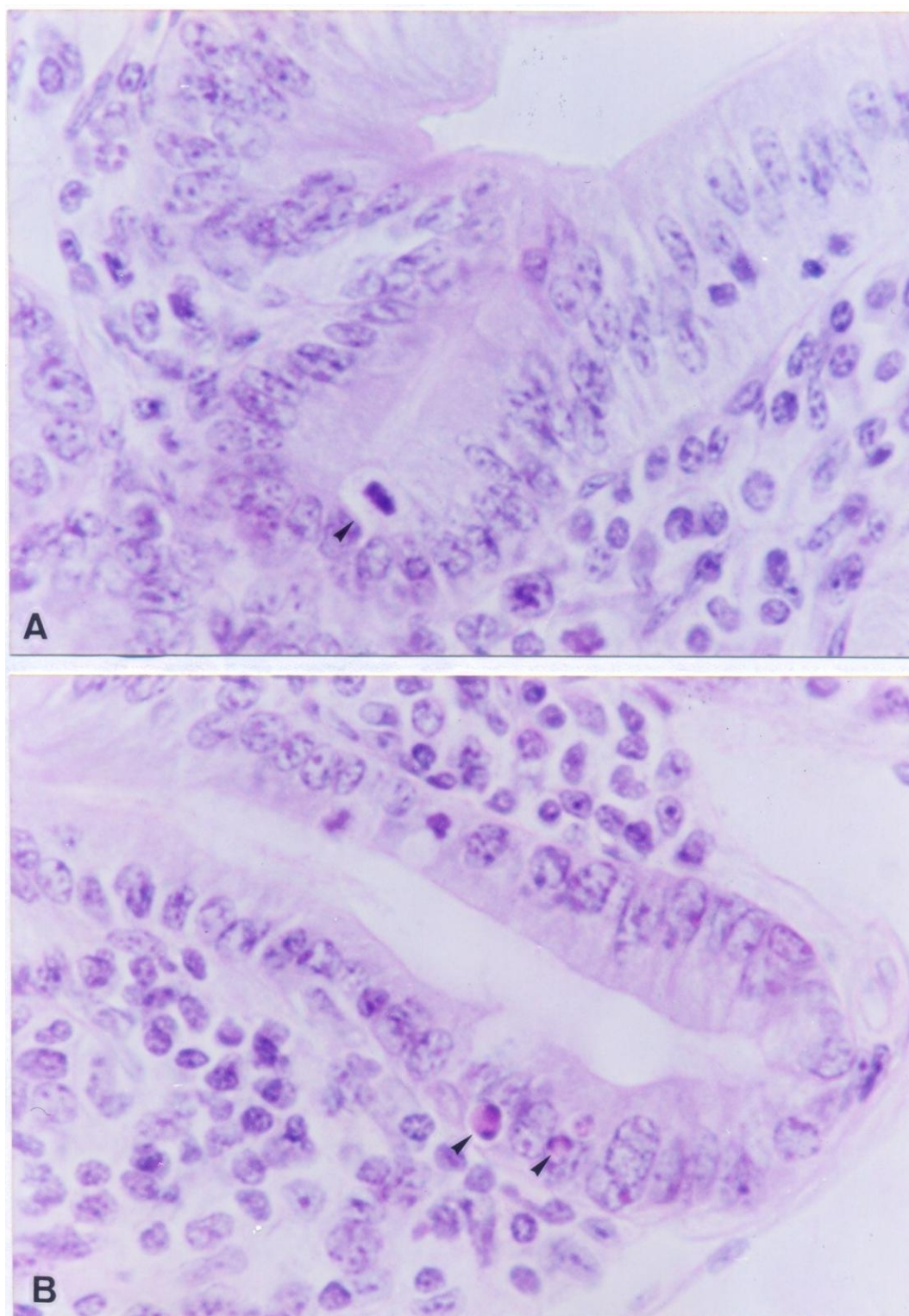


FIGURA 1 – Glândulas intestinais de fêmeas que receberam o extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* por nove dias. (A) célula em metáfase (▶); (B) células alteradas (▶). H/E. 880X.

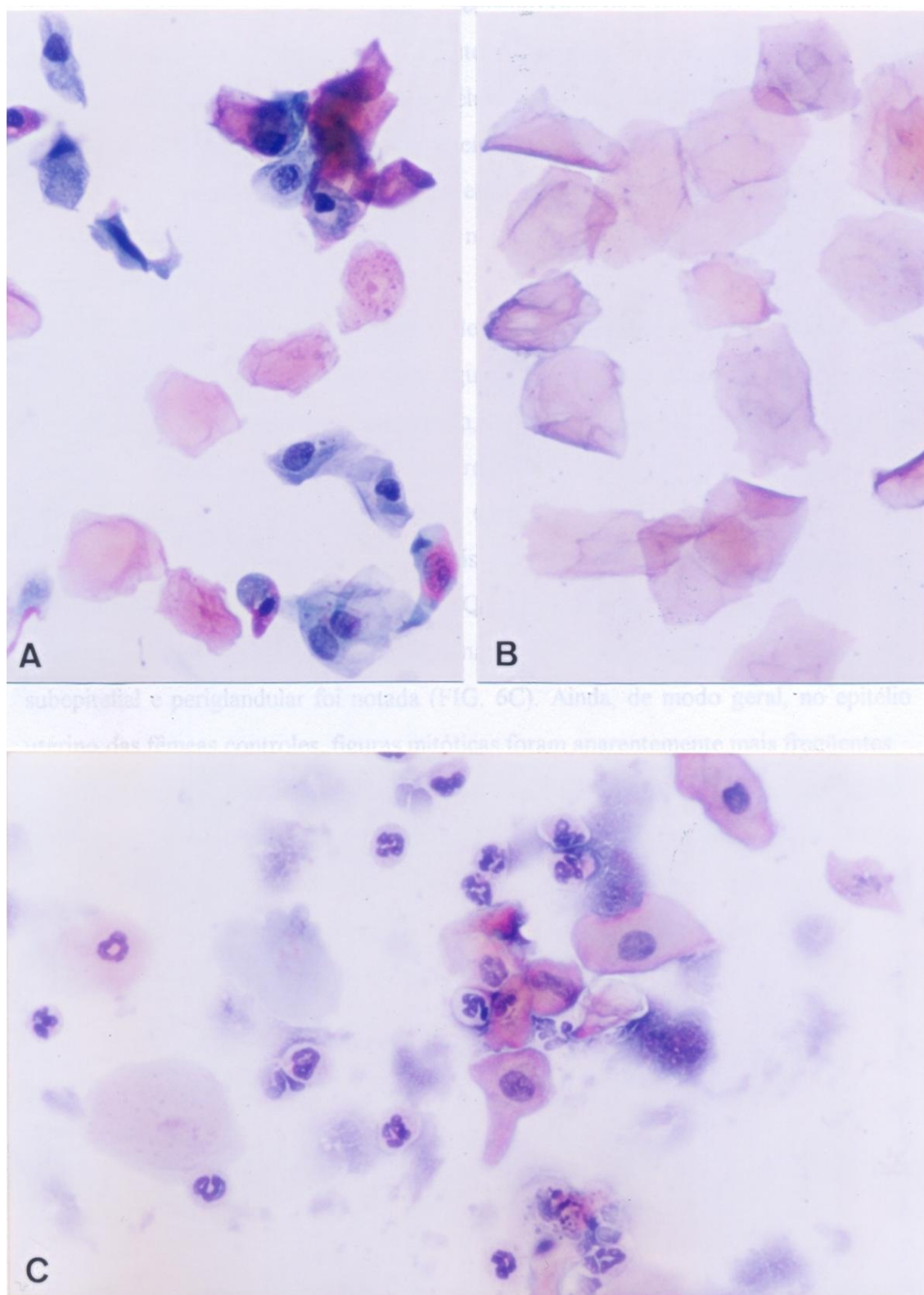


FIGURA 2 – Esfregaço vaginal de fêmeas do Experimento 1 (*M. ilicifolia*, p.o., por nove dias). (A) Proestro; (B) Estro, e (C) Diestro. H/E. 440X.

Os preparados histológicos dos ovários de fêmeas tratadas e controles mostraram a presença de folículos em crescimento (folículos primários, secundários e terciários), folículos atrésicos e corpos lúteos. Na camada granulosa dos folículos, foram encontradas figuras mitóticas e células alteradas, sendo estas últimas mais comuns nos folículos terciários, principalmente junto ao antro (FIG. 3).

Na tuba uterina de duas fêmeas em estro do grupo tratado, foram observados oócitos cercados por células foliculares, muitas exibindo características de células alteradas (FIG. 4).

Em relação aos cortes histológicos de útero, as fêmeas em estro apresentaram criptas profundas e ramificadas, com figuras mitóticas. O estroma era de tecido conjuntivo frouxo, bastante vacuolizado, sugerindo edema, com leucócitos e plasmócitos (FIG. 5). As fêmeas em diestro tinham criptas curtas e não tortuosas e estroma denso e bastante celular (FIG. 6A). Leucócitos e plasmócitos estavam presentes no estroma de todos os animais, e, por vezes, os leucócitos infiltravam também o epitélio uterino (FIG. 6B). Quando o útero de fêmeas tratadas foi comparado com o de fêmeas controles, uma maior abundância de células nas regiões subepitelial e periglandular foi notada (FIG. 6C). Ainda, de modo geral, no epitélio uterino das fêmeas controles, figuras mitóticas foram aparentemente mais frequentes.

Independentemente do tratamento, as fêmeas em estro apresentaram epitélio com várias camadas superficiais de células pavimentosas, figuras mitóticas na camada basal e ausência de infiltrado leucocitário. Nas fêmeas em diestro, a ectocérvix tinha epitélio estratificado pavimentoso ou com uma camada superior clara, com células poliédricas e infiltração leucocitária no estroma e no epitélio (FIG. 7).

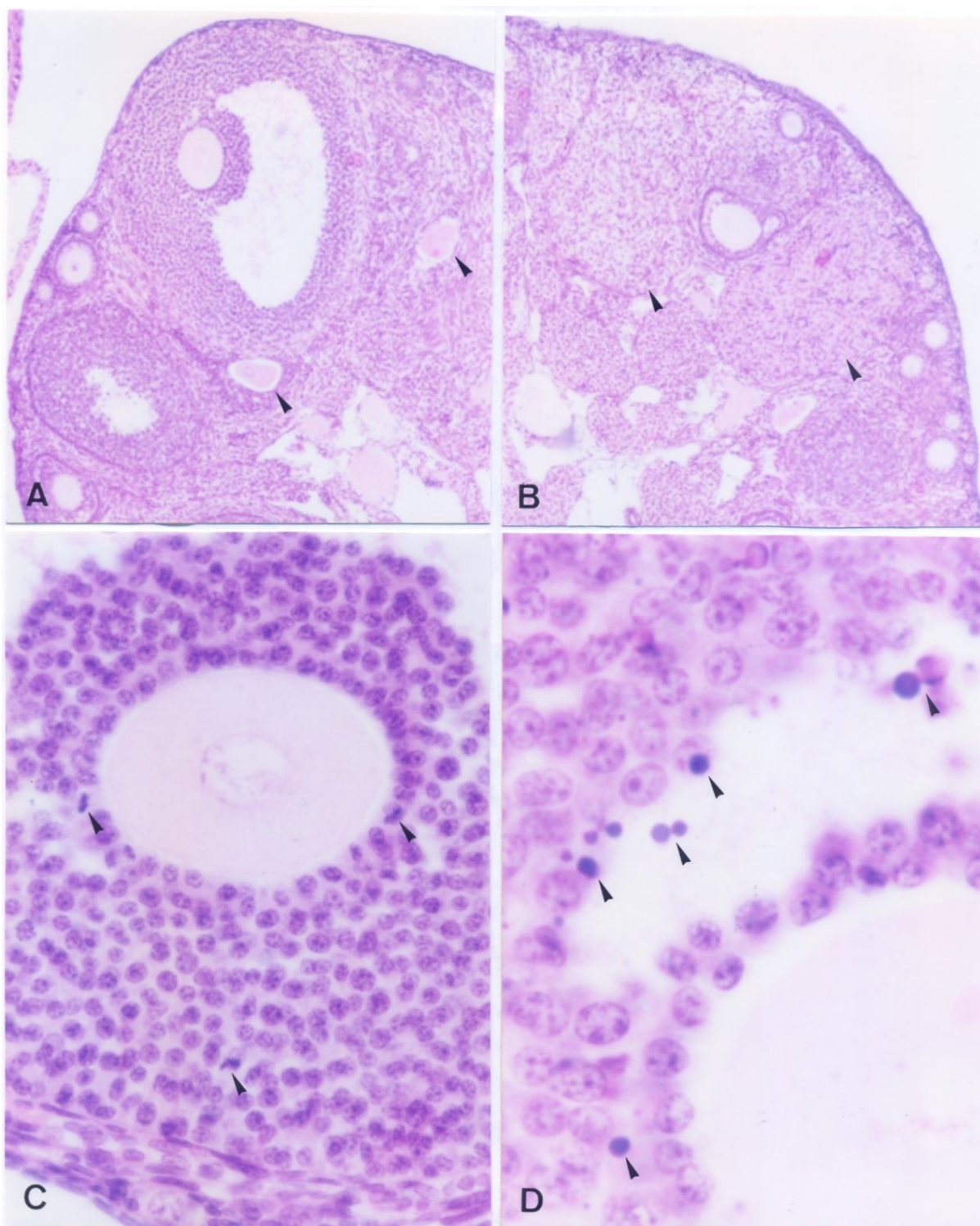


FIGURA 3 - Ovário de fêmea em estro do grupo tratado do Experimento 1 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., por nove dias), mostrando (a) folículos em crescimento e folículos atrésicos (▶), (B) corpos lúteos (▶), (C) figuras mitóticas (▶) e (D) células alteradas na camada granulosa dos folículos (▶). H/E. (A, B) 70,4X; (C) 440X; (D) 880X.

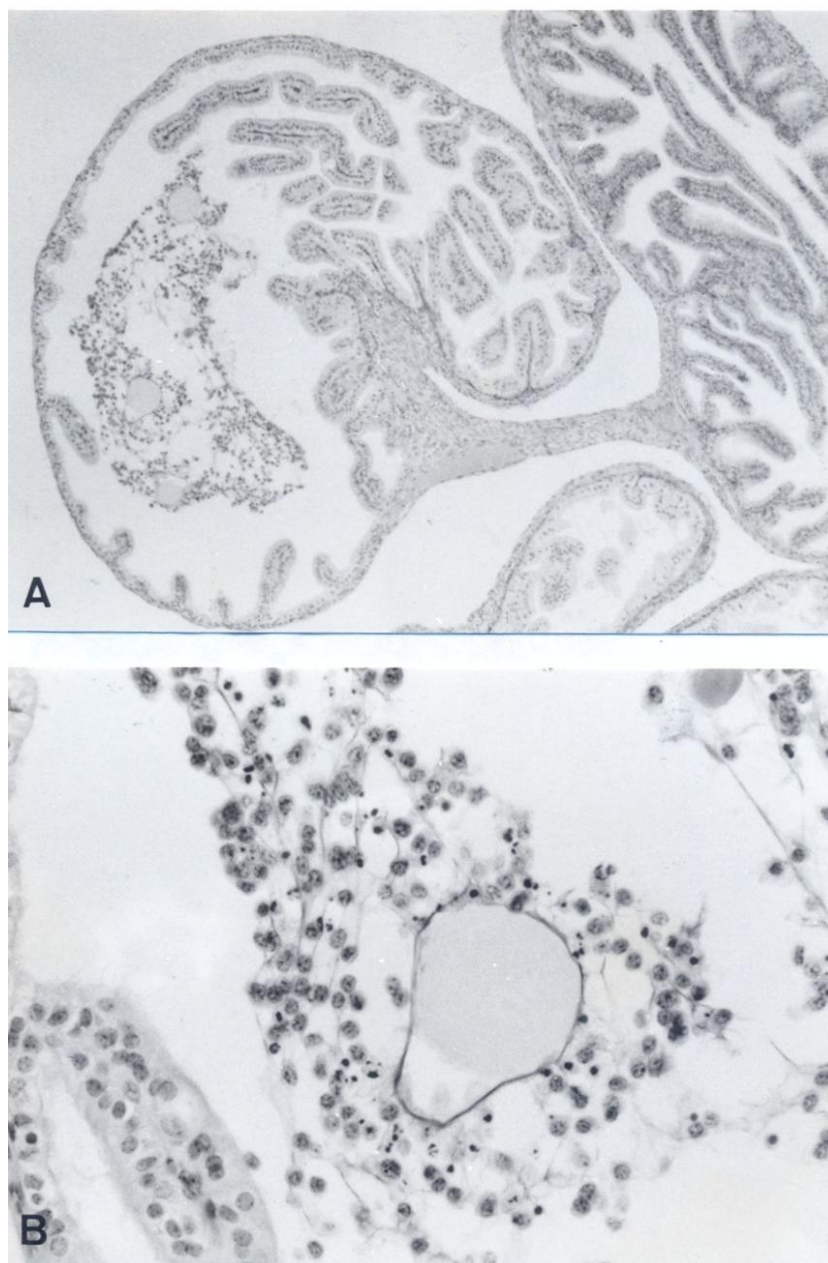


FIGURA 4 - Óocitos cercados por células foliculares, inclusive células alteradas, presentes na luz da tuba uterina de fêmea em estro do grupo tratado do Experimento 1 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., por nove dias). H/E. (A) 51,2X; (B) 640X.

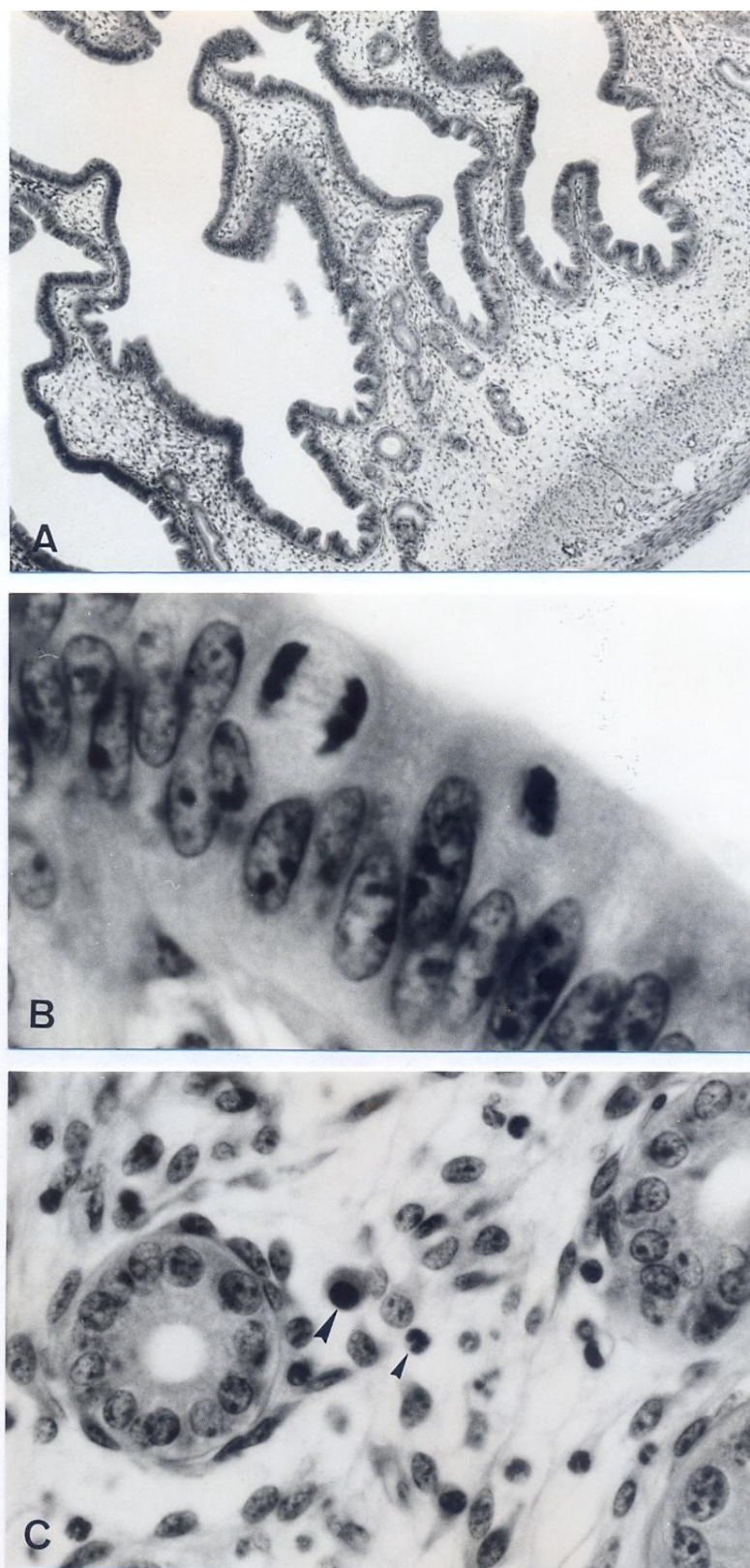


FIGURA 5 – Útero de fêmea em estro do grupo tratado Experimento 1, apresentando (A) criptas profundas e ramificadas, (B) figuras mitóticas no epitélio e (C) estroma vacuolizado e com leucócitos (▶) e plasmócitos (▶). H/E. (A) 51,2X; (B) 1600X; (C) 160X.

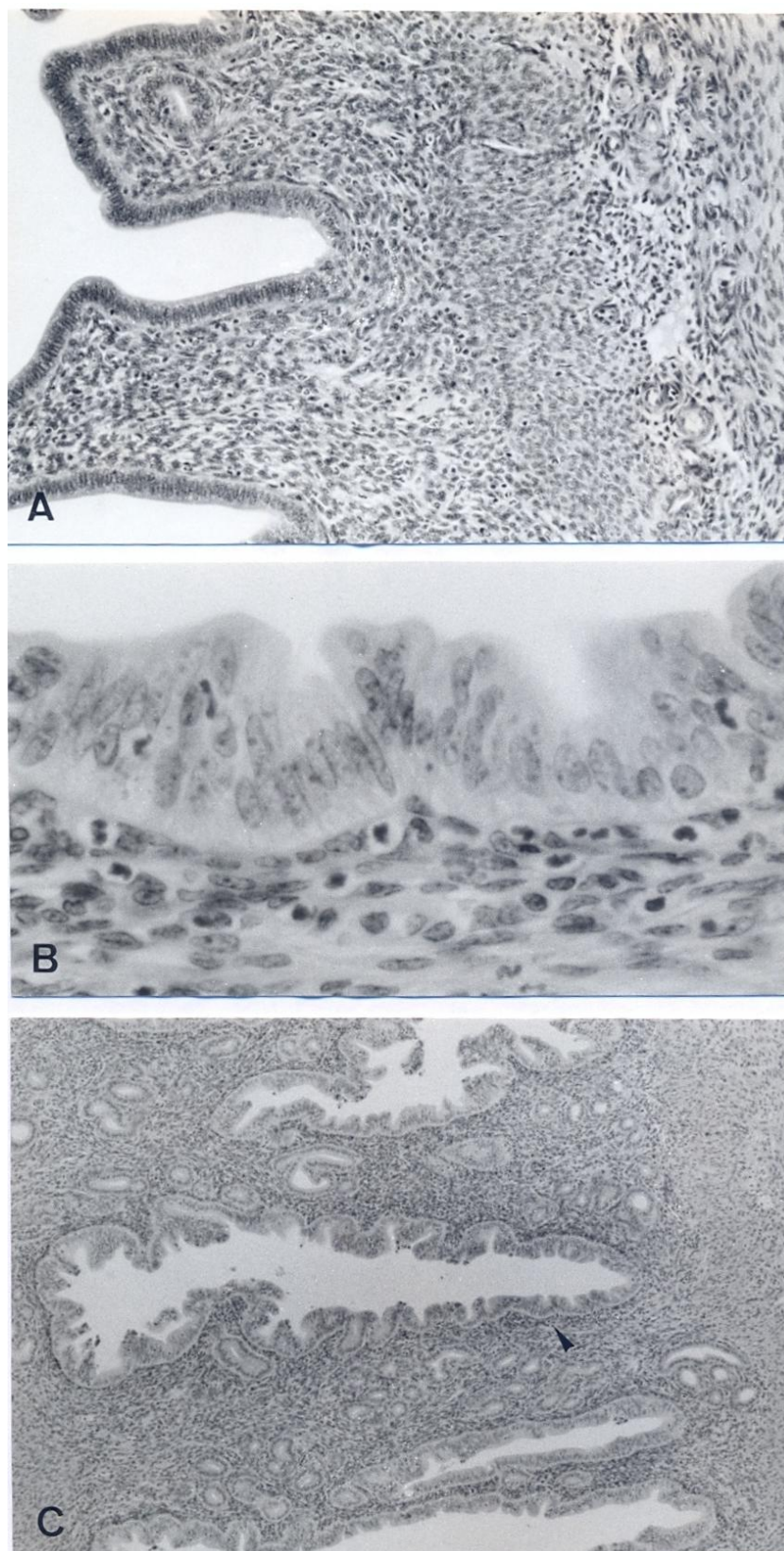


FIGURA 6 – Útero com (A) criptas curtas e retas e estroma denso e bastante celular; (B) infiltrado leucocitário no estroma e no epitélio, e (C) abundância de células na região subepitelial (▶). H/E. (A, C) 51,2X; (B) 640X.

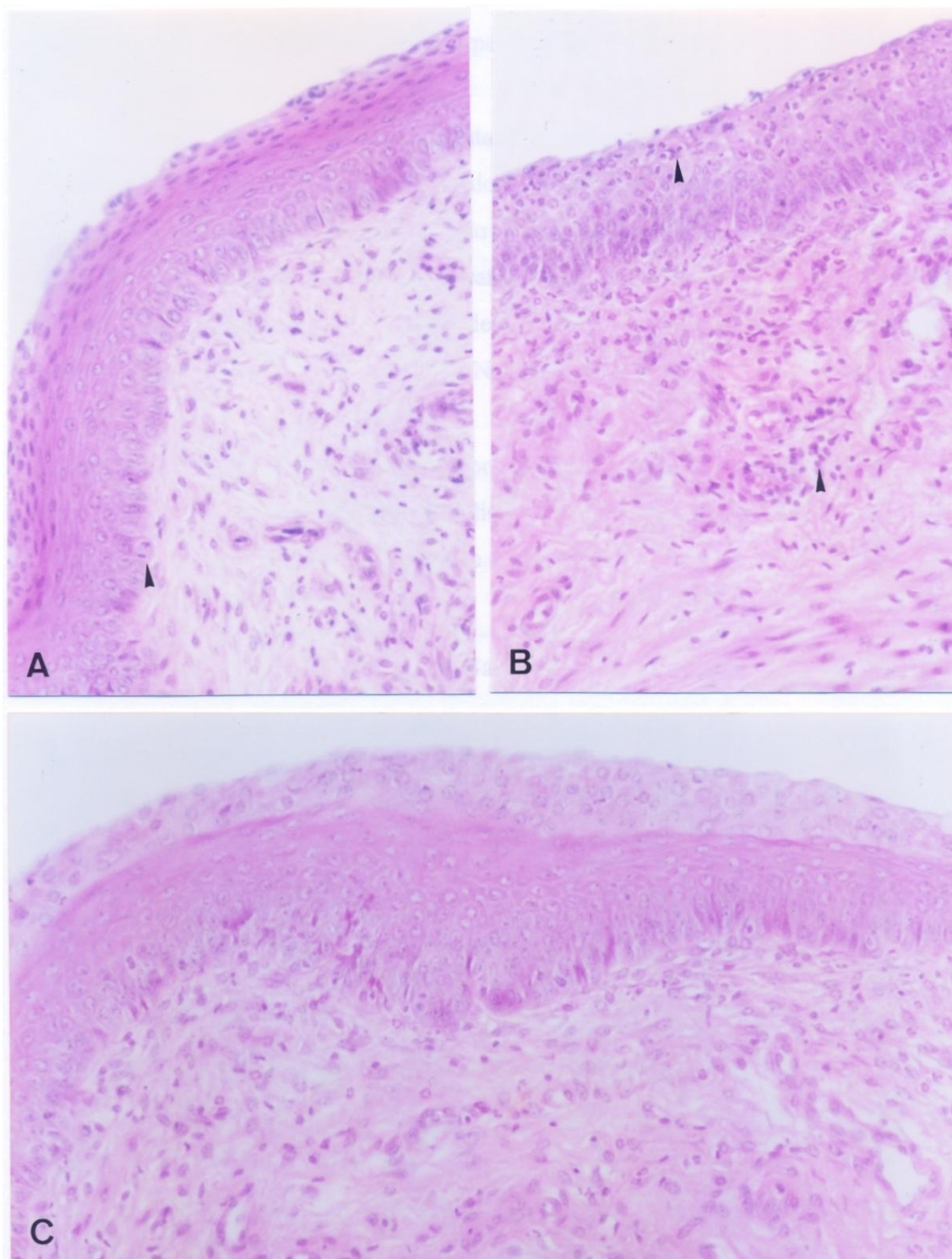


FIGURA 7 – Ectocérnix de fêmeas do Experimento 1 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., por nove dias), apresentando (A) epitélio com várias camadas superficiais de células pavimentosas e figura mitótica na camada basal ( ▶ ) (Estro); (B) epitélio estratificado pavimentoso e infiltração leucocitária no epitélio e no estroma ( ▶ ) (Diestro) e (C) epitélio estratificado com uma camada superior clara, de células poliédricas (Diestro). H/E. 220X.

### 3.2 Estudo do efeito contraceptivo (Experimento 2)

Neste experimento, as fêmeas tratadas receberam o extrato por nove dias, durante o qual o ciclo estral foi monitorado, e foram então colocadas acasalar.

Durante o período de administração do extrato e durante a gestação, o grupo tratado não apresentou diferença significativa no ganho de peso corporal em relação ao grupo controle, embora, no período de administração, tenha havido uma pequena perda de peso (TAB. 3; TAB. 20 e 21, ANEXO 2).

TABELA 3 - Ganho de peso corporal com a administração de 1000 mg/kg/dia, p.o., do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia*, por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento.

Grupo	Ganho de peso corporal		
	1º ao 10º dia do exp	1º ao 18º ddg	1º ao 18º ddg s/fp
<b>Tratado</b>	-0,14 ± 1,04	11,54 ± 9,04	6,47 ± 4,28
<b>Controle</b>	0,25 ± 2,03	15,89 ± 9,42	8,47 ± 4,54

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso das placentas e dos fetos; cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

O registro das fases do ciclo estral e da época da ocorrência do acasalamento é apresentado na Tabela 22 do Anexo 2. Com estes dados foi possível calcular a duração do ciclo estral e o tempo para a ocorrência do acasalamento, que são expostos na Tabela 23 do Anexo 2.

No grupo tratado, uma fêmea entrou em diestro prolongado e não acasalou, apesar de ter permanecido com o macho, durante o período de administração, por 25 dias. Somente cinco dias após a suspensão da droga, a fêmea entrou em estro e então acasalou. Por outro lado, uma fêmea se manteve em estro, com a administração do extrato, e acasalou prontamente ao ser colocada com o macho. Não considerando estas duas fêmeas para se realizar uma média da duração do ciclo estral e do tempo para a ocorrência do acasalamento, obteve-se uma duração do ciclo estral semelhante

nos grupos tratado e controle e um tempo para a ocorrência do acasalamento levemente maior no grupo tratado, mas não estatisticamente diferente do grupo controle (TAB. 4).

TABELA 4 - Duração do ciclo estral e tempo para a ocorrência do acasalamento (em dias) das fêmeas do Experimento 2.

<b>Grupo</b>	<b>Duração do ciclo estral</b>	<b>Tempo para a ocorrência do acasalamento</b>
<b>Tratado</b>	7,69 ± 2,34	3,5 ± 3,59
<b>Controle</b>	7,95 ± 1,12	2,2 ± 1,81

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=8, grupo tratado; n=10, grupo controle).

O índice de acasalamento (n° de fêmeas que acasalaram/n° de fêmeas do grupo x 100) foi de 90% no grupo tratado e de 100% no grupo controle. O índice de fertilidade (n° de fêmeas com crias/n° de fêmeas que acasalaram x 100) foi de 66,7% no grupo tratado e 80% no grupo controle.

A laparotomia das fêmeas no 18° ddg permitiu a determinação do número de corpos lúteos, sítios de implantação, reabsorções embrionárias e fetos, cujos valores individuais são apresentados na Tabela 24 do Anexo 2, e as médias, na Tabela 5. A partir destes valores foram calculados os índices reprodutivos (TAB. 6; TAB. 25, ANEXO 2). Não foram consideradas para o cálculo das médias e dos desvios-padrão a fêmea do grupo tratado que não acasalou durante a administração da droga, nem aquelas que, apesar da observação da rolha vaginal, não apresentaram sítios de implantação. Os valores dos grupos tratado e controle não diferiram significativamente, apesar do número de sítios de implantação e de fetos ter sido menor no grupo tratado. O índice de viabilidade embrionária no grupo tratado foi de 57,3% e no grupo controle, de 63,1%.

TABELA 5 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento, sobre os parâmetros reprodutivos.

<b>Grupo</b>	<b>corpos lúteos</b>	<b>sítios de implantação</b>	<b>reabsorções precoce</b>
<b>Tratado</b>	13,71 ± 1,89	9,57 ± 5,03	0,29 ± 0,76
<b>Controle</b>	14,75 ± 2,49	11,75 ± 4,06	0 ± 0
<b>Grupo</b>	<b>reabsorções tardias</b>	<b>reabsorções totais</b>	<b>fetos</b>
<b>Tratado</b>	1,57 ± 2,44	1,86 ± 2,34	7,71 ± 4,68
<b>Controle</b>	2,5 ± 3,12	2,5 ± 3,12	9,25 ± 3,41

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=7; grupo tratado; n=8, grupo controle).

TABELA 6 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante o Experimento 2 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento).

<b>Grupo</b>	<b>II</b>	<b>IPEai</b>	<b>IR1</b>	<b>IR2</b>
<b>Tratado</b>	70,6 ± 35,34	29,4 ± 35,34	13,1 ± 17,04	26,7 ± 38,01
<b>Controle</b>	79 ± 25,13	21 ± 25,13	15,9 ± 18,14	18,1 ± 19,62

<b>Grupo</b>	<b>IM</b>	<b>IN1</b>	<b>IN2</b>	<b>IPEt</b>	<b>IVE</b>
<b>Tratado</b>	0 ± 0	57,3 ± 35,7	73,3 ± 38,01	42,7 ± 35,7	57,3 ± 35,7
<b>Controle</b>	0 ± 0	63,1 ± 24,03	81,9 ± 19,62	36,9 ± 24,03	63,1 ± 24,03

II (índice de implantação) = n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) = n° de corpos lúteos - n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IR1 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de corpos lúteos x 100;

IR2 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de sítios de implantação x 100;

IM (índice de mortalidade) = n° de fetos mortos/n° de corpos lúteos x 100;

IN1 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de corpos lúteos x 100;

IN2 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de sítios de implantação x 100;

IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;

IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1.

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=7; grupo tratado; n=8, grupo controle).

Os pesos dos ovários, das placentas e dos fetos dos grupos tratado e controle não diferiram significativamente entre os grupos tratado e controle (TAB. 7; TAB. 26, ANEXO 2).

TABELA 7 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Grupo</b>	<b>peso dos ovários</b>	<b>peso das placentas</b>	<b>peso dos fetos</b>
<b>Tratado</b>	9,47 ± 2,44	89,05 ± 16,29	845,92 ± 93,38
<b>Controle</b>	11,92 ± 3,15	99,55 ± 22,04	896,06 ± 69,25

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (peso dos ovários: n=9, grupo tratado; n=10, grupo controle; peso das placentas e dos fetos: n=6, grupo tratado; n=8, grupo controle).

### 3.3 Estudo do efeito abortivo (Experimentos 3, 4 e 5)

Com a administração do extrato em diversos períodos da gestação, foram investigadas a existência de uma ação abortiva por parte de *M. ilicifolia* e a fase da gestação em que ela ocorre.

Os animais que receberam o extrato entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg (Experimento 3), o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg (Experimento 4) e o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg (Experimento 5) não apresentaram valores de ganho de peso corporal estatisticamente diferentes dos seus respectivos controles. Durante o período de administração, os animais tratados e controles, geralmente, apresentaram um ganho de peso menor (TAB. 8 a 10; TAB. 27 a 32, ANEXO 3).

TABELA 8 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Grupo	Ganho de peso corporal			
	1° ao 4° ddg	4° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
<b>Tratado</b>	0,16 ± 1,07	15,82 ± 8,99	15,98 ± 9,32	7,22 ± 3,52
<b>Controle</b>	0,3 ± 0,75	22,34 ± 3,32	22,64 ± 3,64	9,77 ± 1,82

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas; cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

TABELA 9 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o quarto e o sexto dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Grupo	Ganho de peso corporal				
	1° ao 4° ddg	4° ao 7° ddg	7° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
<b>Tratado</b>	1,4 ± 1,18	1,13 ± 0,92	17,2 ± 7,02	19,7 ± 7,04	8,2 ± 4,7
<b>Controle</b>	1,41 ± 1,41	1,18 ± 0,9	21,1 ± 2,83	23,7 ± 3,16	9,7 ± 2,18

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas; cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

TABELA 10 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Grupo	Ganho de peso corporal				
	1° ao 7° ddg	7° ao 10° ddg	10° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
<b>Tratado</b>	2,16 ± 0,72	1,85 ± 0,93	16,26 ± 5,86	20,27 ± 6,58	8,99 ± 2,64
<b>Controle</b>	1,8 ± 1,02	0,65 ± 2,44	20,1 ± 6,7	19,31 ± 8,07	10,19 ± 4,74

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas; cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

Com o sacrifício das fêmeas no 18° ddg, os parâmetros reprodutivos, como número de corpos lúteos, sítios de implantação, reabsorções embrionárias e fetos vivos e mortos foram avaliados. Os valores individuais são apresentados nas Tabelas 33 a 35 do Anexo 3 e os valores médios na Tabela 11. A partir destes dados foram calculados os índices reprodutivos que estão nas Tabelas 36 a 38 do Anexo 3 e na Tabela 12.

O número de corpos lúteos do grupo tratado foi semelhante ao do grupo controle em todos os três experimentos. Em relação aos valores de sítios de implantação, entretanto, a média do grupo que recebeu a droga entre o 1° e o 3° ddg foi significativamente menor do que aquela do controle. Enquanto seis fêmeas tratadas apresentaram índice de implantação de 100% (número de sítios de implantação equivalente ao número de corpos lúteos), as demais mostraram uma acentuada perda embrionária, o que reduziu o valor médio de sítios de implantação no grupo. Fêmeas sem sítios de implantação não foram consideradas nos experimentos, já que também ocorreram no grupo controle e, portanto, poderiam ser decorrentes de outros fatores, independentes da droga.

A perda embrionária antes da implantação, com a administração do extrato entre o 1° e o 3° ddg, foi da ordem de 30%, enquanto que, no grupo controle, foi de

3,5%. Com a administração do extrato entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg (período em que ocorre a implantação), a perda embrionária foi de 15% e, entre o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg (período após a implantação ter ocorrido), foi de 3,5%.

Em duas fêmeas do grupo que recebeu o extrato entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg, dos poucos embriões que implantaram, todos foram reabsorvidos no início da gestação, levando à ausência de crias. Em outros espécimes, a redução no número de fetos em relação ao número de corpos lúteos e de sítios de implantação foi causada principalmente por reabsorções tardias. No entanto, os valores de reabsorções não diferiram significativamente entre os grupos tratado e controle. O número de fetos do grupo tratado deste experimento foi significativamente menor do que o do controle. O índice de viabilidade embrionária foi de 60,5% no grupo tratado e 89,8% no grupo controle.

Dois fetos degenerados, além de reabsorções tardias, foram encontrados em uma fêmea que recebeu o extrato entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg ( FIG. 8).

A administração do extrato entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg e entre o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg levou a índices de viabilidade de 72,5% (grupo controle = 87,1%) e 74,8% (grupo controle = 81,9%), respectivamente.

TABELA 11 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado em diferentes períodos da gestação, sobre os parâmetros reprodutivos.

Grupo	corpos lúteos	sítios de implantação	reabsorções precoces	reabsorções tardias
<b>Tratado</b>				
1° a 3° ddg	13,7 ± 1,64	9,6 ± 5,85*	0,6 ± 1,27	0,7 ± 1,06
4° ao 6° ddg	14 ± 2,87	12,5 ± 4,82	0 ± 0	1,6 ± 1,35
7° ao 9° ddg	14,3 ± 1,7	13,8 ± 1,93	1,4 ± 4,09	1,7 ± 2,63
<b>Controle</b>				
1° ao 3° ddg	14,5 ± 1,78	14 ± 2,21	0 ± 0	1 ± 0,82
4° ao 6° ddg	15,3 ± 1,57	14,5 ± 2,01	0 ± 0	1,3 ± 1,16
7° ao 9° ddg	14,8 ± 2,57	13,7 ± 2,71	0,2 ± 0,63	1,3 ± 1,34

Grupo	total de reabsorções	embriões ou fetos mortos	fetos vivos
<b>Tratado</b>			
1° ao 3° ddg	1,3 ± 1,42	0 ± 0	8,3 ± 6,33*
4° ao 6° ddg	1,6 ± 1,35	0,3 ± 0,68	10,6 ± 4,25
7° ao 9° ddg	3,1 ± 4,33	0 ± 0	10,7 ± 4,19
<b>Controle</b>			
1° a 3° ddg	1 ± 0,82	0 ± 0	13 ± 2,26
4° ao 6° ddg	1,3 ± 1,16	0 ± 0	13,2 ± 1,81
7° ao 9° ddg	1,5 ± 1,27	0 ± 0	12,2 ± 3,01

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10);

\* significativamente diferente em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

TABELA 12 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante os Experimentos 3, 4 e 5 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o.).

Grupo	II	IPEai	IR1	IR2
<b>Tratado</b>				
1° ao 3° dg	69,9 ± 41,17	30,1 ± 41,17	9,4 ± 10,14	27,9 ± 40,22
4° ao 6° dg	84,9 ± 28,03	15,1 ± 28,03	10,5 ± 8,61	12,1 ± 10,16
7° ao 9° dg	96,5 ± 6,59	3,5 ± 6,59	21,7 ± 30,99	21,9 ± 30,89
<b>Controle</b>				
1° ao 3° dg	96,5 ± 9,16	3,5 ± 9,16	6,7 ± 5,27	7,3 ± 6,41
4° ao 6° dg	95,6 ± 13,91	4,4 ± 13,91	8,5 ± 7,58	8,5 ± 7,58
7° ao 9° dg	92,6 ± 10,8	7,4 ± 10,8	10,7 ± 8,71	11,3 ± 8,51

Grupo	IM	IN1	IN2	IPEt	IVE
<b>Tratado</b>					
1° ao 3° ddg	0 ± 0	60,5 ± 44,53	72,1 ± 40,22	39,5 ± 44,53	60,5 ± 44,53
4° ao 6° ddg	1,9 ± 4,18	72,5 ± 26,45	86,0 ± 11,45	27,5 ± 26,45	72,5 ± 26,45
7° ao 9° ddg	0 ± 0	74,8 ± 29,85	78,1 ± 30,89	25,2 ± 29,85	74,8 ± 29,85
<b>Controle</b>					
1° ao 3° ddg	0 ± 0	89,8 ± 12,93	92,7 ± 6,41	10,2 ± 12,93	89,8 ± 12,93
4° ao 6° ddg	0 ± 0	87,1 ± 12,96	91,5 ± 7,58	12,9 ± 12,96	87,1 ± 12,96
7° ao 9° ddg	0 ± 0	81,9 ± 9,85	88,7 ± 8,51	18,1 ± 9,85	81,9 ± 9,85

II (índice de implantação) = n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) = n° de corpos lúteos - n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IR1 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de corpos lúteos x 100;

IR2 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de sítios de implantação x 100;

IM (índice de mortalidade) = n° de fetos mortos/n° de corpos lúteos x 100;

IN1 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de corpos lúteos x 100;

IN2 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de sítios de implantação x 100;

IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;

IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1.

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

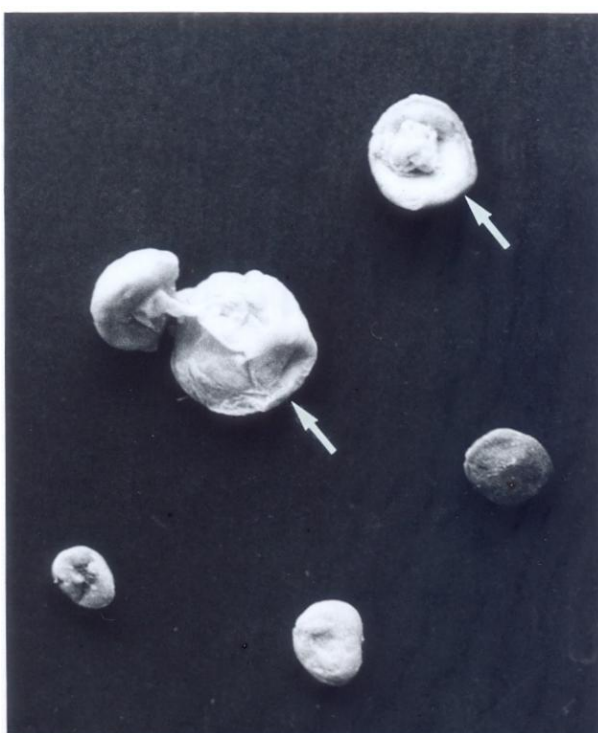


FIGURA 8 – Fetos degenerados (←) e reabsorções tardias de fêmea que recebeu o extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg.

Os pesos dos ovários nos diferentes grupos experimentais (tratado e controle) não diferiram de modo significativo, exceto no Experimento 5, onde o extrato foi administrado entre o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg.

Os valores estimados para o peso das placentas e dos fetos, nos grupos tratados, em qualquer dos experimentos, não foram significativamente diferentes daqueles do grupo controle (TAB. 13; TAB. 39 a 41, ANEXO 3).

TABELA 13 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado em diferentes períodos da gestação, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Grupo</b>	<b>peso dos ovários</b>	<b>peso das placentas</b>	<b>peso dos fetos</b>
<b>Tratado</b>			
<b>1<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup> ddg</b>	11,69 ± 1,36	112,06 ± 29,62	981,5 ± 109,09
<b>4<sup>o</sup> ao 6<sup>o</sup> ddg</b>	11,4 ± 1,82	102,5 ± 19,61	946,2 ± 146,13
<b>7<sup>o</sup> ao 9<sup>o</sup> ddg</b>	10,98 ± 0,74*	98,77 ± 12,62	976,89 ± 113,84
<b>Controle</b>			
<b>1<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup> ddg</b>	12,27 ± 2,51	96,44 ± 10,59	893,6 ± 71,11
<b>4<sup>o</sup> ao 6<sup>o</sup> ddg</b>	12,7 ± 1,97	100,7 ± 17,59	965 ± 70,91
<b>7<sup>o</sup> ao 9<sup>o</sup> ddg</b>	12,88 ± 1,86	98,41 ± 8,63	903,18 ± 66,02

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10).

\* significativamente diferente em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

Os fetos fixados em Bouin foram analisados, sob microscópio estereoscópico, para a presença de anomalias ou malformações externas e internas.

Malformações internas não foram encontradas nos fetos destes experimentos (FIG. 9).

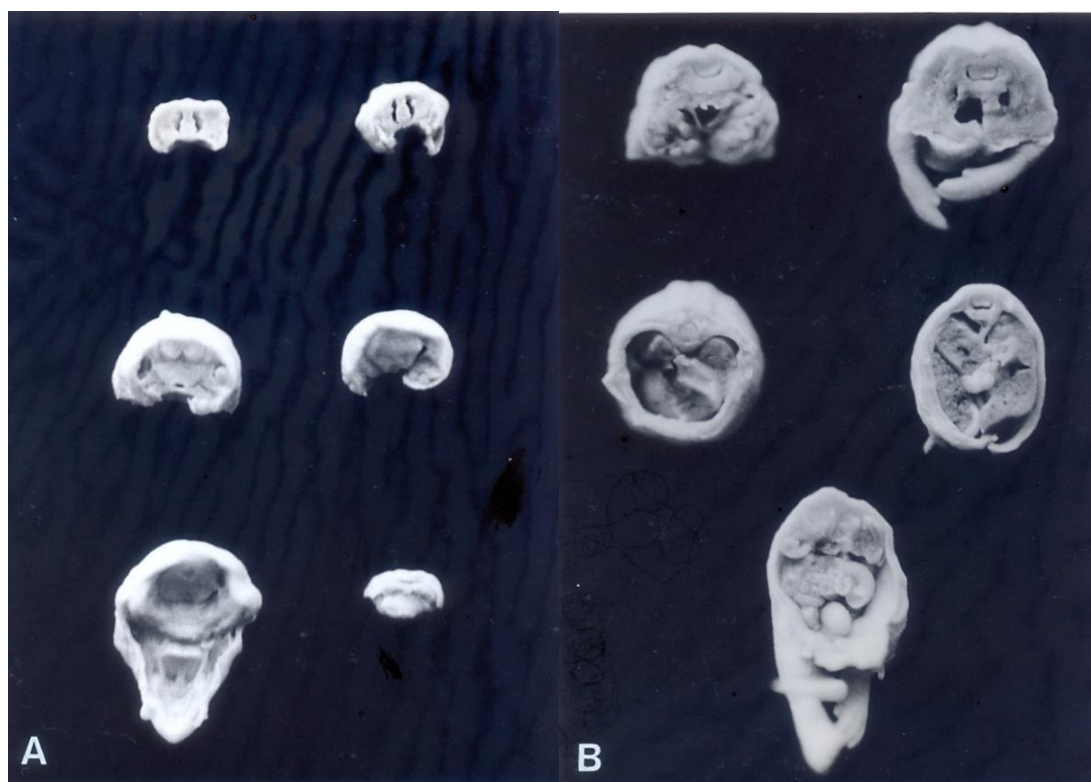


FIGURA 9 – Secções macroscópicas de feto do grupo controle do Experimento 3 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p. o., entre o 1º e o 3º ddg) (A) cortes da cabeça; (B) cortes do corpo.

Na análise macroscópica dos fetos do Experimento 3 (administração do extrato entre o 1º e o 3º ddg), foi identificada a presença de uma projeção ao lado do dedo mínimo, em uma ou em ambas as patas dianteiras, em 45,5% dos fetos do grupo tratado e em 38,8% dos fetos do grupo controle. Essas projeções variavam no tamanho, de diminutas e arredondadas a maiores e pontiagudas, mas não caracterizavam polidactilia (FIG. 10) (TAB. 42, ANEXO 3).

No Experimento 4, onde o extrato foi administrado entre o 4º e o 6º ddg, projeções semelhantes foram observadas em 42,9% dos fetos do grupo tratado e 65,7% dos fetos do grupo controle. A presença de uma projeção maior que as demais em um feto de fêmea controle foi considerada um caso de polidactilia. Outro feto do grupo controle tinha um olho com as pálpebras não completamente fundidas. Um feto do grupo tratado apresentava exencefalia, pálpebras não fundidas, exoftalmia e protusão da língua (FIG. 11) (TAB. 43, ANEXO 3).

No Experimento 5, onde as fêmeas receberam o extrato entre o 7º e o 9º ddg, as projeções do dedo mínimo também foram observadas em 53,7% dos fetos do grupo tratado e 55,5% dos fetos do grupo controle. Além de ter uma projeção grande na pata dianteira esquerda, um feto do grupo tratado apresentou polidactilia na pata dianteira direita. No grupo controle, houve a ocorrência de um caso de exencefalia (TAB. 44, ANEXO 3).

A análise dos fetos corados pela alizarina vermelha não revelou a presença de anomalias esqueléticas. Além da observação geral dos fetos para a presença dos ossos mais importantes do crânio, tórax, pélvis e membros, foram contados os centros de ossificação dos ossos metacárpicos e metatársicos, costelas, esterno e vértebras lombares, sacrais e caudais (FIG. 12) (TAB. 45 a 47, ANEXO 3).



FIGURA 10 – Secção macroscópica do feto, mostrando projeção pequena e arredondada na pata dianteira esquerda ( ► ) e projeção maior e pontiaguda na pata direita ( ◄ ), ao lado do dedo mínimo.

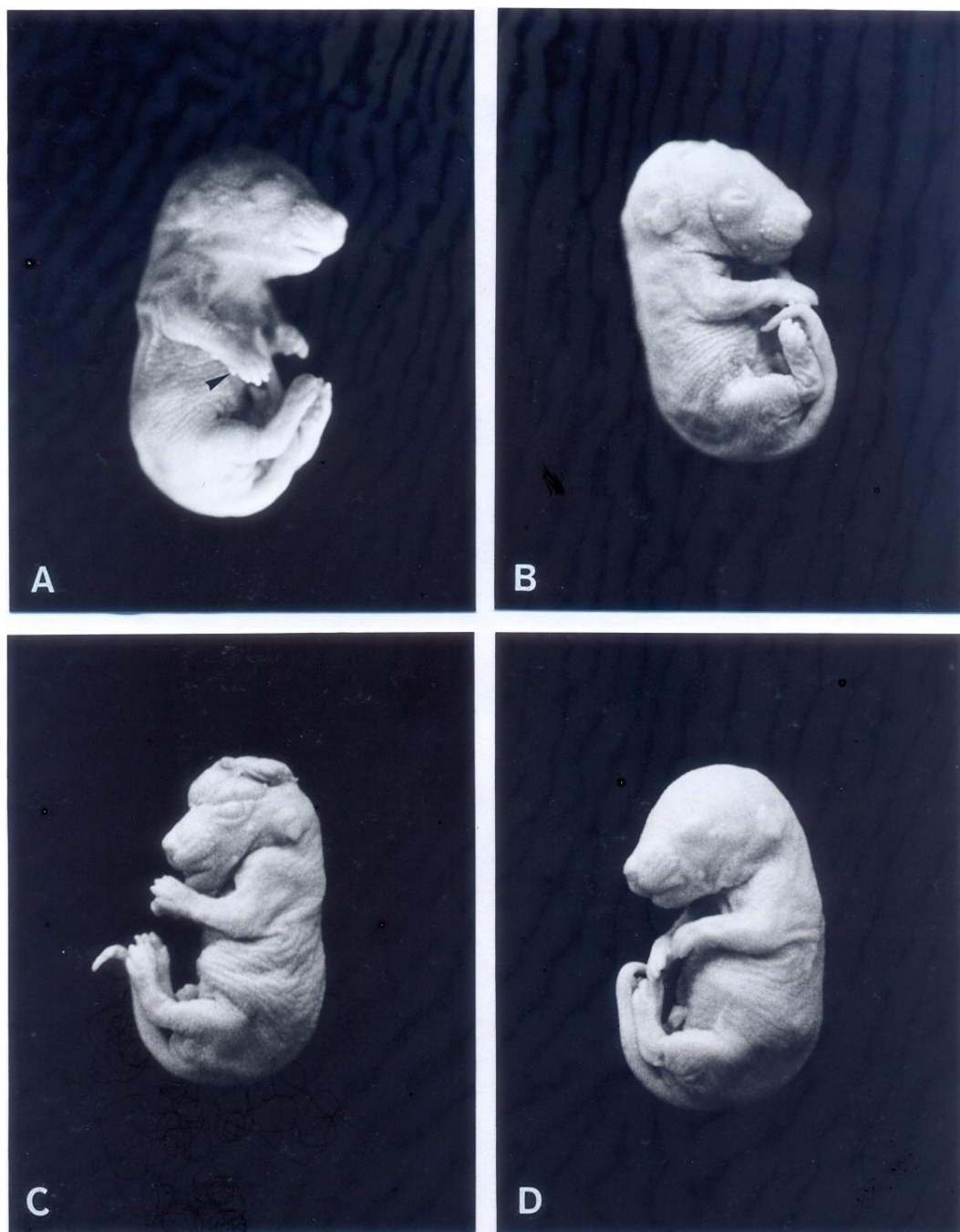


FIGURA 11 – Fetos do Experimento 4 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o), entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg, apresentando (A) polidactilia (►) (grupo controle); (B) pálpebras não completamente fundidas (grupo controle); (C) exencefalia, exoftalmia e protusão da língua (grupo tratado), e (D) aspecto normal (grupo controle).

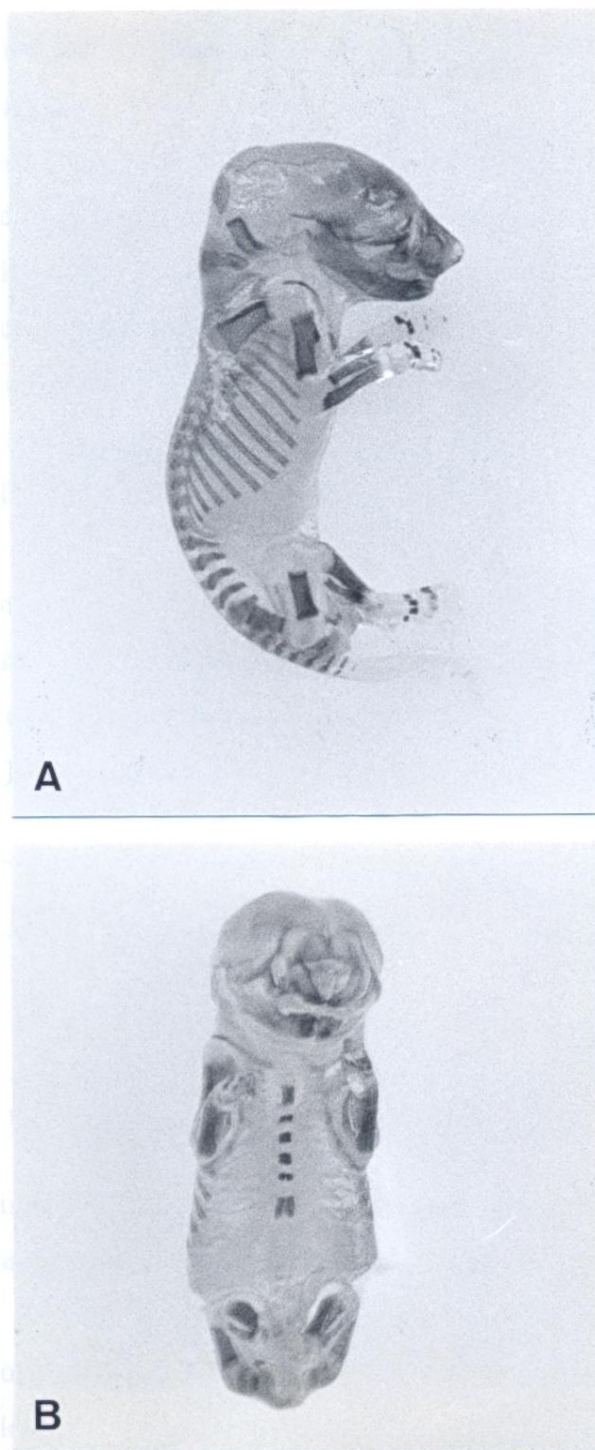


FIGURA 14 – Fetos corados com alizarina vermelha, mostrando (A) metacarpos, metatarsos, costelas, vértebras lombares, sacrais e caudais e (B) esterno.

### 3.4 Avaliação da embriotoxicidade (Experimento 6)

Neste experimento, as fêmeas receberam o extrato entre o 1º e o 3º ddg, após o que os embriões foram coletados e analisados.

Assim como nos experimentos anteriores e particularmente no Experimento 3, não foi encontrada diferença significativa no ganho de peso corporal, entre os grupos tratado e controle, durante o período de administração (TAB. 48, ANEXO 4).

Após o sacrifício das fêmeas no 4º ddg, os embriões foram coletados, e o seu número foi comparado ao de corpos lúteos. Os valores médios obtidos para o número de embriões e de corpos lúteos não diferiram significativamente entre os grupos tratado e controle (TAB. 14; TAB. 49, ANEXO 4).

TABELA 14 – Número de corpos lúteos e de embriões (ou oócitos) coletados no quarto dia de gestação, após a administração do extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) entre o primeiro e o terceiro dia de gestação.

<b>Grupo</b>	<b>Corpos lúteos</b>	<b>Embriões (ou oócitos)</b>
<b>Tratado</b>	15,1 ± 1,27	13,22 ± 2,77
<b>Controle</b>	13,6 ± 1,65	13,0 ± 1,89

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=9, grupo tratado; n=10, grupo controle).

Os embriões também foram analisados e classificados segundo o seu estágio de desenvolvimento e aspecto morfológico (TAB. 15; TAB. 49, ANEXO 4). Alguns oócitos e embriões de duas a oito células, que não correspondem ao tempo de gestação e, portanto, devem ter tido o seu desenvolvimento interrompido, foram encontrados nos dois grupos experimentais. Um número maior de embriões degenerados foi encontrado numa fêmea tratada, mas os valores médios dos grupos tratado e controle eram semelhantes. Embriões normais perfaziam cerca de 94% dos embriões nos dois grupos (FIG. 13).

TABELA 15 – Estádio de desenvolvimento e aspecto morfológico dos embriões (ou oócitos) coletados no quarto dia de gestação, após a administração do extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) entre o primeiro e o terceiro dia de gestação.

Grupo	Estágio de desenvolvimento			Aspecto morfológico	
	oócito	2 células a mórula	blastocisto	normal	degenerado
<b>Tratado</b>	2,5%	27,76%	69,74%	94,10%	5,9%
<b>Controle</b>	3,08%	26,15%	70,77%	94,6%	5,38%

Grupo tratado: n=9; grupo controle: n=10.

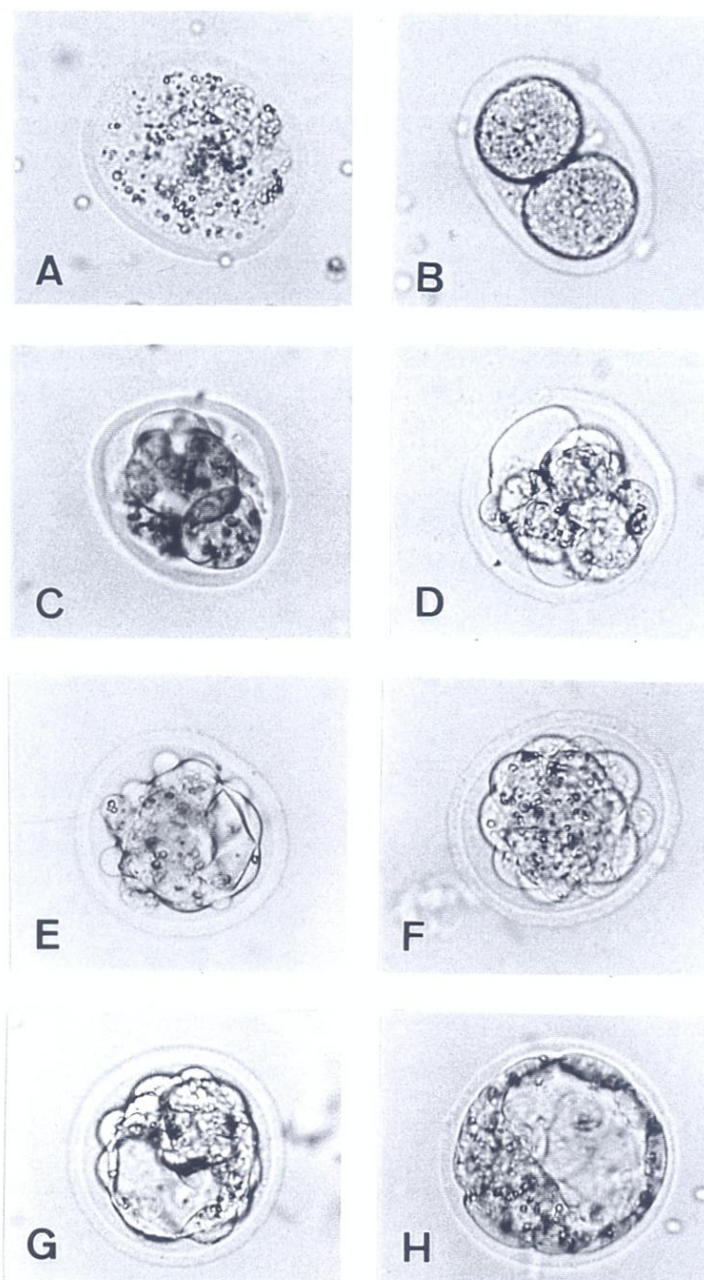


FIGURA 13 – Embriões e oócito das fêmeas do Experimento 6 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg): (A) oócito degenerado; (B) embrião de 2 células, que interrompeu o seu desenvolvimento; (C) embrião de 4 a 8 células, (D) mórula e (E) blastocisto degenerados; (F) mórula e (G, H) blastocistos normais. 220X.

### **3.5 Efeito da administração do extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação sobre a morfologia do aparelho reprodutor (Experimento 7)**

O efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor, em especial da mucosa uterina, das fêmeas no início da gestação foi estudado com a administração do extrato entre o 1º e o 3º ddg e o sacrifício das fêmeas no 4º ddg.

De modo semelhante aos demais experimentos, não houve uma diferença significativa no ganho de peso corporal entre os grupos tratado e controle (TAB. 50, ANEXO 5).

Nenhuma modificação morfológica pode ser evidenciada quando os preparados histológicos do sistema reprodutor das fêmeas tratadas foram comparados aos das fêmeas controles.

Os ovários destes animais apresentavam folículos em desenvolvimento (folículos primários, secundários e terciários), folículos atrésicos e corpos lúteos (FIG. 14). Na camada granulosa dos folículos terciários, principalmente próximo ao antro, foi comum a presença de núcleos picnóticos e células alteradas, bastante eosinófilas e com corpos escuros (provavelmente células apoptóticas), assim como células em divisão. Um grande número de corpos lúteos era geralmente encontrado.

Como é típico desta fase da gestação, os cornos uterinos apresentavam criptas de luz ampla e pequenas glândulas enveladas, de epitélio simples colunar, e o estroma de tecido conjuntivo frouxo com células em divisão, plasmócitos e intensa infiltração leucocitária, incluindo grupos de linfócitos (FIG. 15A e 15B). Na região subepitelial, uma maior densidade celular foi comum.

Quando encontrados, os embriões mostraram características normais compatíveis com a fase da gestação (FIG. 15C).

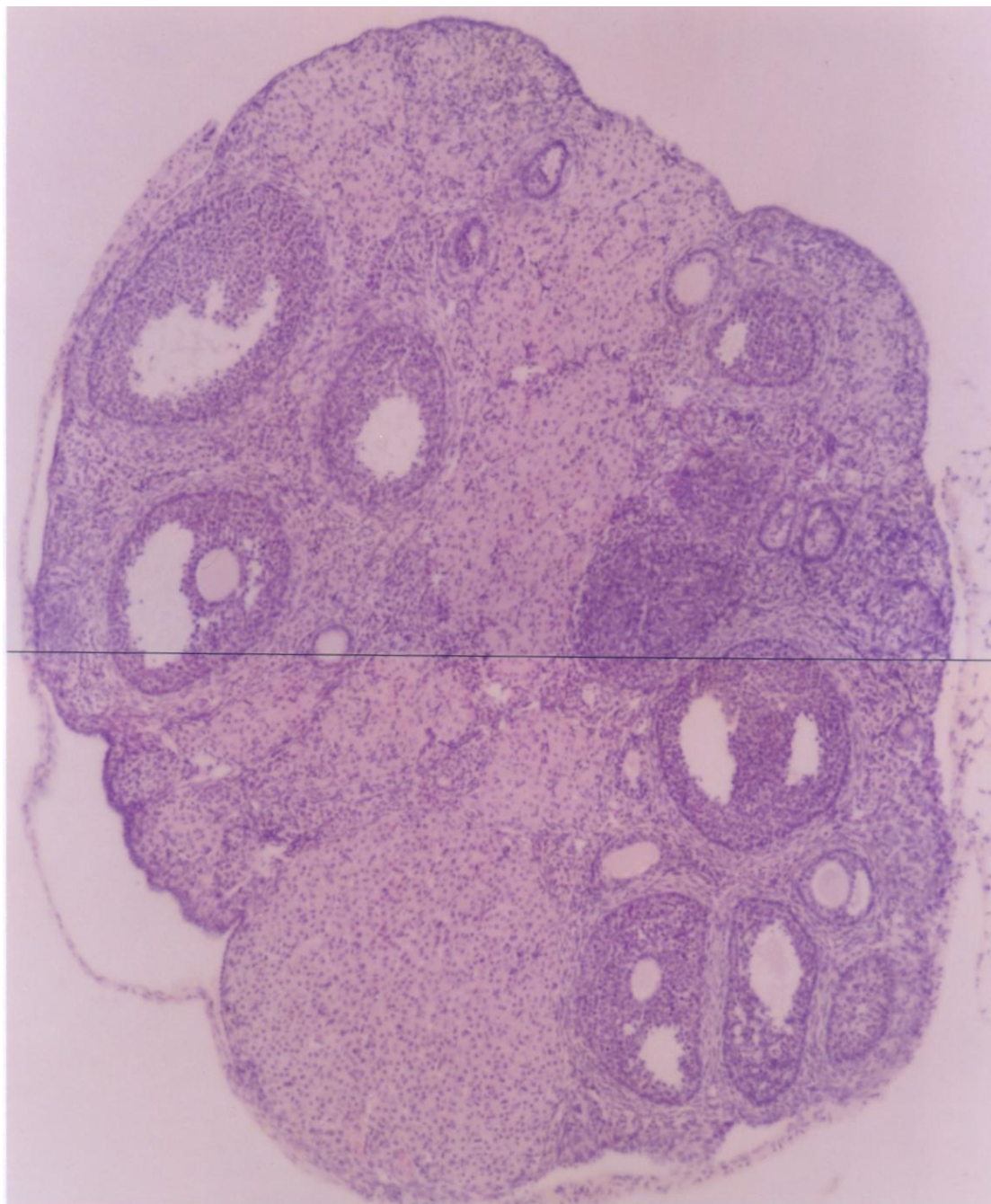


FIGURA 14 - Corte de ovário de fêmea que recebeu o extrato hidroalcoólico de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) , entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg, mostrando folículos em crescimento e corpos lúteos. H/E. 70,4X.

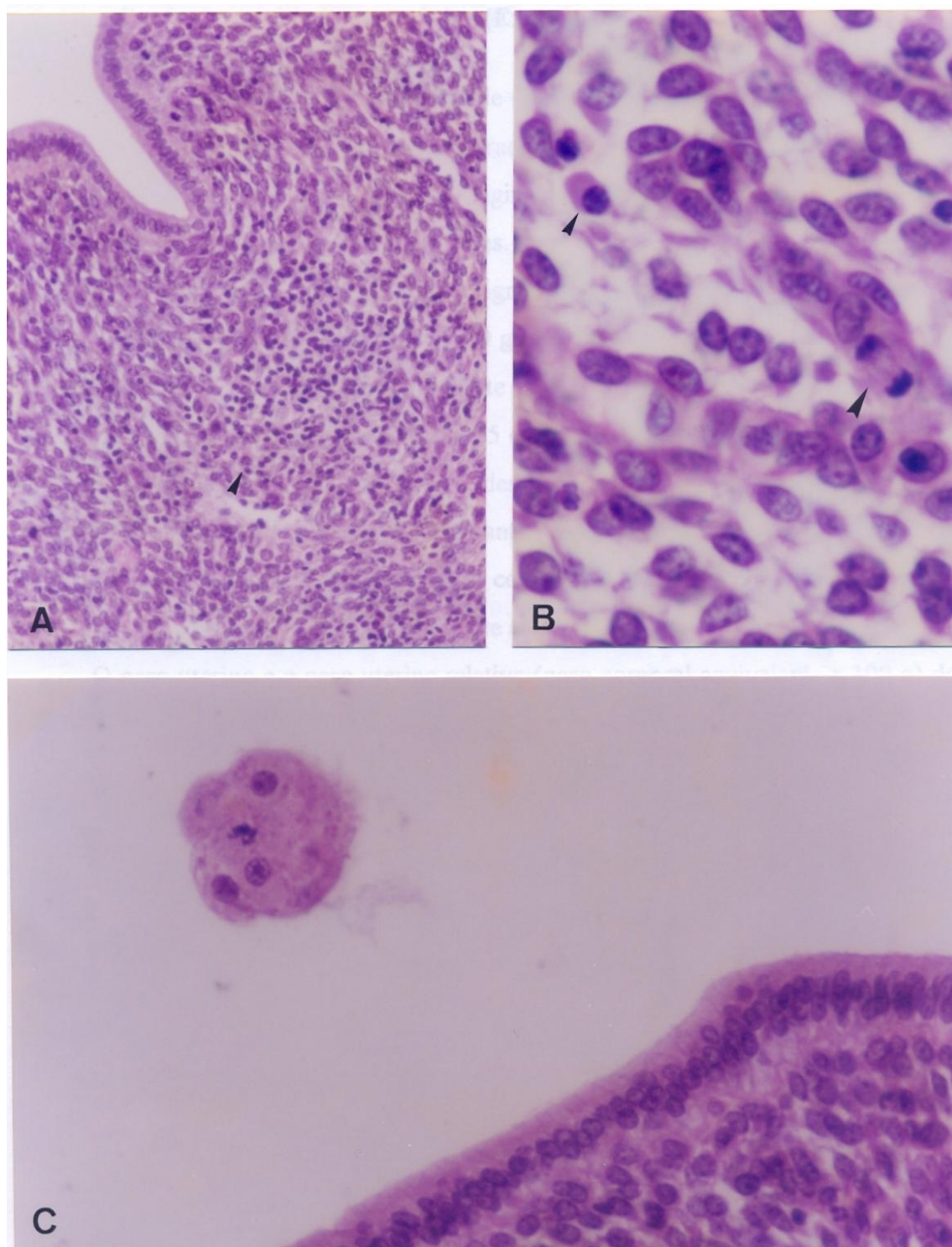


FIGURA 15 - Útero de fêmea do grupo tratado do Experimento 8 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o 1<sup>o</sup> e o 3<sup>o</sup> ddg), apresentando estroma com (A) infiltração leucocitária, incluindo grupos de linfócitos (▶), (B) plasmócitos (▶) e figura mitótica (▶), e (C) embrião na luz da cripta. H/E. (A) 220X; (B) 880X; (C) 440X.

### 3.6 Avaliação da atividade estrogênica (Experimento 8)

Para avaliar a existência de atividade estrogênica por parte do extrato integral das folhas de *M. ilicifolia* foram considerados critérios como a abertura precoce da vagina, a corneificação do epitélio vaginal e o efeito uterotrófico, utilizando camundongas jovens, sexualmente imaturas.

Houve um ganho de peso corporal significativo durante o experimento, tanto no grupo controle, como no grupo tratado. O ganho de peso entre os animais controles e tratados não foi significativamente diferente (TAB. 16; TAB. 51, ANEXO 6).

As fêmeas, por serem jovens (23 a 25 dias), não apresentaram vagina aberta, e o esfregaço, colhido na superfície fechada desta, consistia de algumas células epiteliais anucleadas, descamadas. Estas, no entanto, eram distintas das células epiteliais corneificadas, típicas do estro. Mesmo com a administração da droga, a vagina permaneceu fechada e o esfregaço manteve as características e o padrão inicial.

O peso uterino e o peso uterino relativo (peso corporal equivalente a 100 g) dos grupos tratado e controle foram estatisticamente diferentes (TAB. 16; TAB. 51, ANEXO 6).

TABELA 16 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o., por três dias) sobre o peso corporal e o peso uterino de fêmeas jovens, sexualmente imaturas.

<b>Grupo</b>	<b>Peso corporal inicial (g)</b>	<b>Peso corporal final (g)</b>	<b>Peso uterino (mg)</b>	<b>Peso uterino relativo (mg/100g)</b>
<b>Tratado</b>	11,99 ± 2,03	14,53 ± 2,06*	11,90 ± 2,94**	81,34 ± 11,75**
<b>Controle</b>	11,42 ± 2,08	14,01 ± 2,3*	9,34 ± 1,74	66,74 ± 6,58

Cada valor representa a média ± desvio-padrão (n=10);

\* significativamente diferente do peso corporal inicial ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student;

\*\* significativamente diferente do grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

#### 4 DISCUSSÃO

O uso popular de *M. ilicifolia* como contraceptiva e abortiva, em inúmeras localidades e por diferentes culturas, não está alicerçado em qualquer estudo científico sobre sua possível atividade no controle da fertilidade. Desta forma, o extrato hidroalcoólico liofilizado de suas folhas foi administrado a fêmeas de camundongos e uma possível ação sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário/fetal foi avaliada. O extrato foi administrado por um período determinado, antes do acasalamento, para estudar a existência de um efeito contraceptivo e, após o acasalamento, para estudar a existência de um efeito abortivo. Numa tentativa de identificar se algum período da gestação era particularmente sensível à ação da droga, o extrato foi administrado em diferentes períodos da gestação: entre o 1º e o 3º ddg (período de pré-implantação), entre o 4º e o 6º ddg (período de implantação) e entre o 7º e o 9º ddg (período de pós-implantação, quando a placentação e a organogênese iniciam). Doses diárias de 1000 mg/kg foram administradas oralmente.

Esta dose foi escolhida tendo-se como base um estudo anterior sobre o efeito desta planta na reprodução masculina, onde o extrato etanólico das folhas de *M. ilicifolia*, administrado na dose de 800 mg/kg/dia, p.o., por 30 dias, não apresentou toxicidade, nem efeito severo sobre a espermatogênese (MONTANARI, 1994; MONTANARI et al., 1998). Doses maiores do que as utilizadas neste estudo, como 1200 mg/kg, 4, 8 e 10 g/kg, são citadas na literatura (BARNES et al., 1975; KONG et al., 1989; GANDHI et al., 1991).

A dose escolhida é condizente com o fato de que os preparados populares para induzir o aborto, inclusive aqueles realizados com a “espinheira-santa”, são concentrados e tomados em grande quantidade (REOLON et al., 1998).

Apesar da dose ser alta, o extrato não provocou efeitos tóxicos, o que foi verificado pela avaliação do ganho de peso corporal e dos índices mitótico e de células alteradas, que não diferiram significativamente entre os grupos tratado e controle.

Ausência de toxicidade com o extrato aquoso das folhas de *M. ilicifolia* também foi constatada em testes pré-clínicos e clínicos para o emprego desta planta como medicamento contra úlceras (CARLINI & FROCHTENGARTEN, 1988, CARLINI et al., 1988, OLIVEIRA et al., 1991).

No entanto, nos períodos de administração mais prolongados (nove dias nos Experimentos 1 e 2), o peso dos animais tratados após o período de administração foi menor do que o peso inicial. Esta perda de peso durante a administração pode ser decorrente da ação de algum dos componentes do extrato sobre a absorção dos nutrientes ou pela própria presença do extrato sobre a parede estomacal.

Os grupos tratado e controle apresentaram, no período de administração, um ganho de peso inferior aos demais períodos do experimento e a períodos similares em outros experimentos, onde nenhuma manipulação animal foi realizada. Como animais controles e tratados sofreram as mesmas variações, é possível que estes resultados sejam decorrentes do estresse causado pela manipulação e pela forma de administração da droga.

A administração por via oral é, no entanto, mais adequada do que a via intraperitoneal. A administração intraperitoneal do extrato de folhas de *M. ilicifolia* foi realizada em um estudo anterior e levou a processos infecciosos, como peritonite (MONTANARI, 1994).

Como uma forma de avaliar a toxicidade do extrato de *M. ilicifolia* em nível celular, foi estimada a taxa de proliferação das células do epitélio intestinal dos animais tratados. Esta não foi estatisticamente diferente daquela observada nos controles, mostrando que, apesar da interação direta com o tecido, o extrato não interferiu com a proliferação celular, enfatizando a ausência de um efeito tóxico por parte deste. O índice de células alteradas também corrobora estes resultados, embora células em diferentes estágios de degeneração tenham sido mais frequentes nos animais tratados do que nos controles; os valores encontrados não diferiram estatisticamente entre si.

Células do epitélio germinativo de camundongos que receberam o extrato etanólico seco das folhas de *M. ilicifolia* também mostraram células alteradas com características semelhantes às observadas no epitélio intestinal (MONTANARI, 1994; MONTANARI et al., 1998).

No epitélio germinativo, estas alterações foram relacionadas com um processo de morte celular normal das células germinativas, já que foram encontradas nos animais controles e são mencionadas na literatura (OAKBERG, 1956). Entretanto, como foram mais freqüentemente observadas nos animais tratados, considerou-se a hipótese de que substâncias citotóxicas, os triterpenos maitansinóides, presentes nesta planta, pudessem estar envolvidas (ITOKAWA et al., 1991). Maitansina, um destes maitansinóides, é um potente bloqueador do ciclo celular na metáfase, levando a célula a um processo de degeneração. Células poliplóides, picnóticas e vacuolizadas foram observadas em células de cultura, após o tratamento com esta substância (WOLPERT-DeFILIPPES et al., 1975).

Como não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos tratado e controle no índice de células alteradas, estas alterações devem estar relacionadas com um processo normal de morte celular, a apoptose. Os corpos escuros das células anucleadas, eosinófilas lembram corpos apoptóticos (WYLLIE et al., 1980).

A análise dos preparados histológicos do aparelho reprodutor de fêmeas tratadas com o extrato de “espíneira-santa” também não revelou alterações morfológicas importantes, quando comparados aos de fêmeas controles e aos dados da literatura (ALLEN, 1922; BERTALANFFY & LAU, 1963).

Os ovários apresentaram folículos em crescimento, inclusive folículos terciários, folículos atrésicos e corpos lúteos, revelando que o desenvolvimento dos folículos e a ovulação não foram inibidos pela droga. As figuras mitóticas comumente visualizadas nos folículos ovarianos de fêmeas dos dois grupos estão relacionadas com o crescimento do folículo, e as células alteradas possivelmente são células apoptóticas envolvidas na regulação desta proliferação ou na formação do antro.

Os oócitos observados na luz da tuba uterina de duas fêmeas do grupo tratado condizem com a fase estro, identificada pelo esfregaço vaginal.

O endométrio mostrou variações morfológicas compatíveis com a fase do ciclo estral de cada animal. A observação com mais frequência de maior densidade de células nas regiões subepitelial e periglandular das criptas uterinas dos animais tratados e de figuras mitóticas no epitélio uterino dos controles deve estar relacionada com a fase do ciclo estral destas fêmeas. Uma maior densidade celular na zona subepitelial está relacionada com a infiltração leucocitária, que ocorre no diestro, e a atividade mitótica do epitélio endometrial é máxima no diestro e no proestro (ALLEN, 1922; BERTALANFFY & LAU, 1963).

O epitélio da ectocérvix variou na sua espessura e na morfologia das suas células conforme era esperado para cada fase do ciclo estral e o estado hormonal das fêmeas. Quando em estro, as fêmeas apresentaram epitélio estratificado com várias camadas superficiais de células pavimentosas e figuras mitóticas na camada basal. As figuras mitóticas refletem a intensa proliferação das células desta camada, o que faz com que o epitélio seja bastante espesso nesta fase (BERTALANFFY & LAU, 1963; THIBAUT et al., 1993). As fêmeas em diestro, por outro lado, não apresentaram essas células pavimentosas nas camadas superficiais, já que, devido à sua queratinização, são descamadas durante o estro. A intensa infiltração leucocitária, típica da fase de diestro e bem descrita na literatura (ALLEN, 1922; THIBAUT et al., 1993), também foi observada, assim como uma camada superficial mais clara de células poliédricas envolvidas com a secreção de glicoproteínas que compõem o muco presente nesta fase (RODRIGUES & FERRO, 1998).

Na ausência de sinais de intoxicação materna, descartou-se a possibilidade de alterações na homeostase materna como um fator capaz de causar por si só embriotoxicidade e como tal perdas embrionárias ou fetais.

Quando o extrato foi administrado por um período determinado antes do acasalamento para verificar um possível efeito contraceptivo por parte de *M. ilicifolia*, foi observado que o tratamento alterou o ciclo estral de duas fêmeas, mantendo uma em estro e outra em diestro prolongado. A fêmea em estro, apesar de ter acasalado prontamente ao ser colocada com o macho, não teve crias. A fêmea em diestro permaneceu por 25 dias com o macho e não acasalou. Com a suspensão da droga, retornou a um ciclo estral normal e acasalou, ficando prenhe.

A ocorrência de estro ou diestro prolongado, bem como a modificação do padrão do ciclo estral de outras fêmeas do grupo tratado talvez se deva a alterações nos níveis hormonais produzidas pela droga.

Não considerando as fêmeas tratadas que pararam de ciclar, os valores médios sobre a duração do ciclo estral nos grupos tratado e controle foram semelhantes, assim como o tempo para a ocorrência do acasalamento.

O número de corpos lúteos foi semelhante entre os dois grupos, o que significa que a droga não interfere com o processo de ovulação. Em algumas fêmeas do grupo tratado, o número de embriões implantados em relação ao número de oócitos liberados foi bem menor, fazendo com que o valor médio de sítios de implantação e de fetos fosse menor no grupo tratado do que no grupo controle, mesmo assim, quando comparados, não foram significativos

Os índices reprodutivos também não diferiram significativamente, entretanto foram encontrados valores baixos para os índices de implantação (70,6% no grupo tratado e 79% no grupo controle) e de viabilidade embrionária (57,3% no grupo tratado e 63,1% no grupo controle), que podem estar relacionados ao estresse sofrido pelos animais durante o período anterior ao acasalamento, em que a secreção vaginal era coletada e a administração realizada diariamente.

A avaliação destes resultados não permite afirmar que a “espinheira-santa” apresenta um efeito contraceptivo. Por outro lado, o inverso, i.e., negar que ela exerça um efeito contraceptivo em mulheres, também não é possível. O uso popular desta planta com esta finalidade em diferentes países, como o Paraguai e o Brasil (HNASTZYN et al., 1974; ARENAS & MORENO AZORERO, 1977a, b; SALVI, 1998), e inclusive o uso para o mesmo fim de outras espécies de *Maytenus*, como *M. boaria* no Chile (MANDICH et al., 1984), não pode ser invalidado pelo resultado negativo de um experimento com animais de laboratório. Sobre esta questão, SIMÕES et al. (1995) expressaram-se muito bem: “Seria lícito considerar que alguns medicamentos sejam inúteis, quando em determinado contexto eles foram considerados eficazes durante séculos? Da mesma forma, poder-se-ia questionar se alguns chás preconizados pela medicina popular são inúteis quando eles não produzem efeitos em animais de laboratório, ou mesmo em testes clínicos? Até que ponto poder-se-ia incluir ou simular nos experimentos os rituais da medicina

popular? Os resultados positivos nesses ensaios permitem validar a incorporação desses recursos na medicina científica, mas os resultados negativos não permitem afirmar que eles sejam ineficazes no seu contexto original.”

No que tange ao esclarecimento sobre o uso popular de *M. ilicifolia* como contraceptiva, certamente outros estudos, possivelmente utilizando outros modelos experimentais, necessitam ser elaborados.

Com relação aos estudos sobre um possível efeito abortivo da droga, entretanto, os resultados sugerem uma ação mais significativa. Os dados reprodutivos obtidos no experimento em que o extrato foi administrado entre o 1º e o 3º ddg mostraram uma diminuição significativa do número de sítios de implantação e de fetos gerados. O número menor de sítios de implantação quando comparado ao número de corpos lúteos, que reflete o número de oócitos liberados, indica uma perda embrionária antes da implantação. Esta perda foi da ordem de 30% no grupo tratado, enquanto, no grupo controle, foi de 3,5%. A perda embrionária, entretanto, não foi promovida quando o extrato foi administrado no período em que ocorre a implantação ou logo após esta fase. A perda embrionária pré-implantação no grupo que recebeu a droga entre o 4º e o 6º ddg foi de 15% (grupo controle: 4,4%) e entre o 7º e o 9º ddg foi de 3,5% (grupo controle: 7,4%). Estes achados indicam uma efetividade do extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* na fase pré-implantação, causando perda embrionária.

Reabsorções embrionárias, por outro lado, não foram promovidas pela droga, já que os valores absolutos destas e os índices estimados a este respeito não foram estatisticamente diferentes entre os grupos tratado e controle. Então o valor significativamente menor de fetos no grupo que recebeu o extrato entre o 1º e o 3º ddg se deve principalmente à perda embrionária ocorrida antes da implantação.

No grupo em que o extrato foi administrado entre o 1º e o 3º ddg, o efeito abortivo não foi uniforme. Enquanto havia ausência de crias ou uma redução acentuada no número destas em algumas fêmeas, em outras, todos os fetos se desenvolveram (comparando-se ao número de corpos lúteos). Estes achados também influenciaram o índice de viabilidade embrionária encontrado, que foi de 60,5% no grupo tratado e de 89,8% no grupo controle. Estes resultados indicam que o efeito do

extrato parece depender de uma suscetibilidade individual, o que pode ser relacionado a inúmeros fatores genéticos.

Achados similares são encontrados na literatura e nos relatos populares sobre o uso de preparados de plantas para provocar o aborto. O aborto ocorre em algumas mulheres, enquanto, em outras, a planta não tem o efeito desejado. O aborto tem sucesso em cerca de 30% das usuárias do decocto das raízes do “algodoeiro” (*Gossypium thurberi*) e em 20% daquelas que tomam o decocto do fruto do “cordão-de-frade” (*Leonotis nepetaefolia*) (CONWAY & SLOCUMB, 1979; FONSECA et al., 1998).

Quanto aos resultados obtidos com os grupos que receberam o extrato entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg e entre o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratado e controle ao que se refere aos parâmetros reprodutivos, como número de sítios de implantação, reabsorções embrionárias e fetos, e aos índices calculados. Os índices de viabilidade embrionária com a administração do extrato entre o 4<sup>o</sup> e o 6<sup>o</sup> ddg foi de 72,5% (grupo controle: 87,1%) e entre o 7<sup>o</sup> e o 9<sup>o</sup> ddg, de 74,8% (grupo controle: 81,9%). Portanto, *M. ilicifolia* não tem efeito sobre a implantação ou a organogênese.

Assim como o observado neste trabalho, várias plantas também atuam sobre o período de pré-implantação. *Achyranthes aspera*, usada na Índia, China e Etiópia, e *Butea monosperma*, usada na Índia, são alguns exemplos. A fração n-butanólica das partes aéreas de *A. aspera* e butina, isolada das sementes de *B. monosperma*, inibiram a implantação, quando administradas entre o 1<sup>o</sup> e o 5<sup>o</sup> ddg (BHARGAVA, 1986; WADHWA et al., 1986). Embelina, isolada dos frutos de *Embelia ribes*, também inibiu a implantação quando administrada neste período, e ferujol, uma cumarina, pode ser responsável pela atividade antiimplantação de *Ferula jaeschkeana* (BHARGAVA et al., 1984; SINGH et al., 1985).

Por outro lado, plantas como *Mentha arvensis*, *Piper longum* e *Stryphnodendron pollyphyllum* (“barbatipata dianteira”) têm um efeito mais severo após a implantação (GUERRA et al., 1980; GARG. 1981; KANJANAPOTHI et al., 1981).

O peso das placentas e dos fetos das fêmeas tratadas destes experimentos foi similar àqueles dos controles corroborando a atoxicidade do extrato. A diferença

significativa no peso dos ovários das fêmeas dos grupos tratado e controle do experimento onde a administração foi realizada entre o 7º e o 9º ddg não é bem compreendida. O excepcional número de corpos lúteos de uma fêmea controle pode ser responsável pelo valor médio aumentado neste grupo.

Procurando explicar o porquê da perda embrionária antes da implantação promovida pelo extrato das folhas de *M. ilicifolia*, foram realizados experimentos que verifiquem a existência de uma ação embriotóxica ou de alguma alteração morfológica no aparelho reprodutor, em especial da mucosa uterina das fêmeas no início da gestação, causada pelo extrato, ou ainda de uma atividade estrogênica por parte do extrato.

Para a avaliação embriotóxica as fêmeas receberam o extrato entre o 1º e o 3º ddg e foram sacrificadas no 4º ddg, quando os embriões foram coletados e analisados. O número de embriões foi comparado ao número de corpos lúteos, que indica o número de oócitos liberados, sendo os dois valores bastante próximos, quando não iguais nas fêmeas dos dois grupos. Os embriões dos grupos tratado e controle não diferiram no que se refere ao estágio de desenvolvimento e ao aspecto morfológico. A maioria dos embriões estava no estágio de blastocisto, condizente com o tempo de gestação, e cerca de 94% dos embriões eram normais em ambos os grupos. Os valores de embriões normais obtidos (grupos tratado e controle) deste experimento foram semelhantes aos observados no grupo controle de outro trabalho, onde foi estudado o efeito embriotóxico do extrato aquoso de *Uncaria tomentosa* (“unha-de-gato”) (IZIGA et al., 1997).

Estes resultados mostram que o extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* não tem um efeito embriotóxico, e assim a perda embrionária antes da implantação constatada no Experimento 3, onde o extrato foi administrado do 1º ao 3º ddg, não foi causada por uma embriotoxicidade.

A análise histológica do aparelho reprodutor das fêmeas que receberam o extrato entre o 1º e o 3º ddg e foram sacrificadas no 4º ddg não revelou diferenças em relação às fêmeas controles. As células alteradas presentes na camada granulosa dos folículos ovarianos e a maior densidade celular observada na zona subepitelial dos cornos uterinos foram explicadas anteriormente, já que também foram encontradas no aparelho reprodutor de fêmeas virgens. Uma maior infiltração leucocitária,

incluindo grupos de linfócitos, foi observada nas fêmeas prenhes do que nas fêmeas do Experimento 1. Entretanto isto ocorreu tanto no grupo tratado como no grupo controle. Estes achados não têm relação com a administração da droga, mas sim com a fase da gestação em que o animal era estudado. Não foi identificada nenhuma alteração morfológica na mucosa uterina ou no ovário das fêmeas no início da gestação produzida pelo extrato de *M. ilicifolia*.

A existência de uma atividade estrogênica por parte do extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* foi avaliada considerando critérios como a abertura precoce da vagina, a corneificação do epitélio vaginal e/ou o efeito uterotrófico em fêmeas jovens, sexualmente imaturas. Estes animais, por ainda não produzirem os hormônios ovarianos, permitem que a influência exógena destes hormônios, como os estrógenos, seja constatada. A abertura da vagina, a queratinização do epitélio vaginal e a proliferação da mucosa uterina são produzidas pelo estrógeno.

Não houve a abertura da vagina, durante este período, e assim as células coletadas para o esfregaço eram da superfície fechada desta e não modificaram a sua aparência com a administração do extrato. No entanto, com o sacrifício das fêmeas após os três dias de administração, foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos tratado e controle, em relação ao peso uterino, inclusive quando foi considerado o peso corporal como equivalente a 100 g. O peso uterino maior no grupo tratado indica um efeito uterotrófico promovido pelo extrato e conseqüentemente uma atividade estrogênica por parte de *M. ilicifolia*.

Várias plantas, frações de extratos ou princípios ativos que apresentaram um efeito abortivo no período pré-implantação também demonstraram atividade estrogênica. É o caso da fração n-butanólica das partes aéreas de *Achyranthes aspera*, de butina, isolada das sementes de *Butea monosperma* e de ferujol, isolado de *Ferula jaeschkeana* (BHARGAVA et al., 1984; SINGH et al, 1985). A “canela” (*Cinnamomum zeylanicum*), muito usada como abortiva, também apresenta atividade estrogênica (FARNSWORTH et al, 1975b).

Tem sido demonstrado que muitas plantas com atividade estrogênica são capazes de interromper a gestação em ratos e camundongos pela inibição do pico de estrógeno necessário para a implantação (GANDHI et al., 1991). Em humanos, os estrógenos também têm um papel importante na implantação, já que o balanço

estrógeno/progesterona é um dos fatores responsáveis pela receptividade do endométrio ao embrião (DENKER, 1994).

O efeito abortivo do extrato etanólico das flores de *Hibiscus rosa-sinensis*, por exemplo, deve estar relacionado com o desequilíbrio do balanço de estrógeno e progesterona, que leva à inibição da implantação (KHOLKUTE & UDUPA, 1976).

Talvez uma possível explicação para a perda embrionária antes da implantação causada pelo extrato hidroalcoólico das folhas de *M. ilicifolia* seja sua atividade estrogênica, que poderia interferir com a receptividade do útero ao embrião e assim evitar a implantação.

O fato de *M. ilicifolia* apresentar ação antiulcerogênica e de fármacos com esta propriedade, como o misoprostol (Cytotec®, Biolab), serem empregados para provocar o aborto leva a considerar se o efeito abortivo de ambos apresenta mecanismos comuns.

O misoprostol é um derivado sintético da prostaglandina E1 e exerce ação direta nos seus receptores, situados na superfície das células parietais, inibindo a secreção de ácido clorídrico e ainda estimula a produção de muco e bicarbonato (efeito citoprotetor). Entretanto, como ação adversa, promove contrações da musculatura lisa e hemorragia uterina, podendo causar, em mulheres grávidas, o aborto (ABOIM et al., 1987; KOROLKOVAS et al., 1995).

A “espinheira-santa”, em relação à sua atividade antiulcerogênica, apresenta, no entanto, um mecanismo de ação diferente do Cytotec®, aumentando o pH e o volume do suco gástrico (CARLINI & BRAZ, 1988; SOUZA-FORMIGONI et al., 1991), o que não ocorre com os fármacos derivados de prostaglandinas (BASILE et al., 1990). O seu efeito no pH do suco gástrico é semelhante à cimetidina, um fármaco antiúlcera anti-histamínico H<sub>2</sub>, i.e., um inibidor competitivo da histamina no receptor H<sub>2</sub> (SOUZA-FORMIGONI et al., 1991). O seu mecanismo de ação antiúlcera pode ser ainda semelhante aos inibidores da bomba protônica, que também alteram o pH do suco gástrico (KOROLKOVAS et al., 1995).

Apesar de *M. ilicifolia* ser antiulcerogênica, aparentemente prostaglandinas não estão envolvidas no mecanismo de ação deste efeito e do efeito abortivo. É possível que a perda embrionária antes da implantação promovida por *M. ilicifolia* não esteja relacionada a uma atividade uterotônica, i.e., um aumento da contratilidade da

musculatura uterina. Entretanto futuros experimentos são necessários para descartar esta possibilidade.

Efeito abortivo causado por atividade estimuladora da musculatura uterina, isolada ou com outros fatores, tem sido observado em várias plantas, como a “babosa” (*Aloe vera*), o “ananás” (*Ananas sativum*) e a “arruda” (*Ruta graveolens*) (FARNSWORTH et al, 1975a; WENIGER et al., 1982; RAO et al., 1988).

Outra preocupação que deve ser considerada diz respeito às propriedades teratogênicas de algumas drogas e que pode ser causa de anomalias, malformações ou morte embrionária ou fetal. Muitas plantas, quando utilizadas para provocar o aborto e ao falhar neste propósito, podem resultar em malformações na criança gerada.

Trabalhos experimentais mostraram que várias plantas usadas na Índia como abortivas, entre elas *Abrus precatorius*, *Aloe barbadensis* e *Butea monosperma*, não tem uma atividade abortiva de 100% e provocam anomalias viscerais, como fenda palatina, e/ou esqueléticas, como não ossificação das costelas, nos fetos (NATH et al., 1992). O decocto de *Cajanus cajan* (“feijão-guandu”), que é usado como abortivo no Brasil, não mostrou efeito abortivo em ratas, mas provocou malformações externas e anomalias nos fetos destas (LEMONICA & ALVARENGA, 1994).

Neste estudo, a administração do extrato em diversos períodos da gestação e inclusive no período organogênico não resultou em um efeito teratogênico. Apesar da atividade teratogênica de maitansina (SIEBER et al, 1978), o extrato das folhas de *M. ilicifolia* não promoveu um aumento na incidência de reabsorções embrionárias, embriões ou fetos degenerados ou mortos e de anomalias ou malformações nos fetos.

Embora muitos pontos deste trabalho mereçam ser mais aprofundados, este estudo, de modo geral, mostrou claramente que o extrato integral das folhas de *M. ilicifolia* tem efeito no controle da fertilidade, apresentando efetividade quando administrado do 1º ao 3º ddg, em camundongos. Nenhuma propriedade tóxica ou teratogênica pareceu acompanhar esta ação abortiva. Por outro lado, também ficou claro a partir deste estudo que o efeito abortivo compromete a gestação apenas em cerca de 30% dos animais testados. Assim como com outras drogas, fatores individuais podem estar envolvidos.

Como as folhas de *M. ilicifolia*, na sua forma *in natura* ou como derivados fitoterápicos, são bastante comercializadas como medicamento para males gástricos e, principalmente, para o tratamento de úlceras, este estudo deveria ser considerado como um alerta para o uso indiscriminado desta planta por mulheres grávidas, principalmente no início da gestação.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, um efeito contraceptivo pelo extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas de *M. ilicifolia* não foi constatado, mas mais estudos a este respeito devem ser realizados para compreender o uso popular dessa planta com essa finalidade. Um efeito abortivo, no entanto, foi encontrado. O período reprodutivo sensível à ação do extrato foi o início da gestação, i.e., o período de pré-implantação, como foi verificado pela diminuição significativa do número de sítios de implantação e de fetos nas fêmeas que receberam o extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação. O extrato não teve efeito sobre a implantação ou a organogênese. A perda embrionária antes da implantação promovida pelo extrato pode estar relacionada com sua atividade estrogênica, constatada pelo efeito uterotrófico em fêmeas impúberes, que poderia interferir com a receptividade do útero ao embrião.

## 6 ANEXOS

### 6.1 Anexo 1: Experimento 1 – Efeito do extrato sobre a morfologia do aparelho reprodutor feminino e avaliação da sua toxicidade

TABELA 17 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado a fêmeas em proestro, por nove dias consecutivos, sobre o peso corporal (g).

Animal	Peso inicial	Peso final	Ganho de peso
1T	29,4	29,3	-0,1
2T	30,0	27,7	-0,3
3T	29,0	27,2	-1,8
4T	31,4	30,2	-1,2
5T	28,5	27,5	-1,0
<b>X ± D.P.</b>	29,66 ± 1,18	28,38 ± 1,3*	-0,88 ± 0,69
1C	30,3	30,8	0,5
2C	29,0	30,9	1,9
3C	27,7	27,7	0
4C	31,4	29,6	-1,8
5C	29,0	29,7	0,7
<b>X ± D.P.</b>	29,48 ± 1,41	29,74 ± 1,29	0,26 ± 1,35

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do peso inicial ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

TABELA 18 - Índice mitótico (ou metafásico) e índice de células alteradas obtidos nas glândulas intestinais de fêmeas submetidas à administração do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) por nove dias e de fêmeas controles.

<b>Animal</b>	<b>Índice mitótico (%)</b>	<b>Índice de células alteradas (%)</b>
<b>1T</b>	0,45	0,35
<b>2T</b>	0,6	1,45
<b>3T</b>	0,5	0,55
<b>4T</b>	0,7	1,3
<b>5T</b>	0,4	0,9
<b>X ± D.P.</b>	0,53 ± 0,12	0,91 ± 0,47
<b>1C</b>	0,55	0,4
<b>2C</b>	0,8	0,7
<b>3C</b>	0,65	0,35
<b>4C</b>	0,45	0,4
<b>5C</b>	0,55	0,35
<b>X ± D.P.</b>	0,6 ± 0,13	0,44 ± 0,15

Índice mitótico =  $n^{\circ}$  de células em metáfase/2000 células totais x 100;

Índice de células alteradas =  $n^{\circ}$  de células alteradas/2000 células totais x 100;

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 19 - Fase do ciclo estral no dia do sacrifício das fêmeas do Experimento 1 (administração de 1000 mg/kg/dia do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia*, p.o., por nove dias, a fêmeas em proestro).

<b>Animal</b>	<b>Fase do ciclo estral no dia do sacrifício*</b>
<b>1T</b>	Estro
<b>2T</b>	Estro
<b>3T</b>	Diestro
<b>4T</b>	Diestro
<b>5T</b>	Estro
<b>1C</b>	Diestro
<b>2C</b>	Diestro
<b>3C</b>	Diestro/Proestro
<b>4C</b>	Diestro
<b>5C</b>	Diestro/Proestro

\* A classificação das fases do ciclo estral baseia-se em ALLEN (1922), BERTALANFFY & LAU (1963) e THIBAUT et al.(1993):

- Proestro: presença de células nucleadas e anucleadas;

- Estro: presença de células anucleadas;

- Metaestro (ou Diestro 1): presença de leucócitos e células anucleadas, que formam grumos. Células nucleadas e muco podem estar presentes, embora em pequena quantidade;

- Diestro (ou Diestro 2): predomínio de leucócitos, presença de células anucleadas e nucleadas e de muco, que pode ser abundante.

T = grupo tratado; C = grupo controle.

## 6.2 Anexo 2: Experimento 2 – Estudo do efeito contraceptivo

TABELA 20 - Peso corporal (g) dos animais do Experimento 2 (administração a fêmeas em proestro de 1000 mg/kg/dia do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia*, p.o., por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento.

Animal	1º dia do experimento	10º dia do experimento	1º ddg	18º ddg	18º ddg s/fp
1T	29,1	27,8	28,4	42,4	38,3
2T	29,8	27,8	29,3	31,8	31,8
3T	23,4	23,4	24,8	25,5	25,5
4T	31,0	31,2	31,2	58,3	44,9
5T	26,9	26,9	27,7	43,1	35,6
6T	29,8	29,7	29,7	32,0	32,
7T	30,1	30,0	31,8	34,0	34,
8T	30,4	30,1	30,3	45,2	39,3
9T	26,5	26,7	28,1	45,3	35,5
10T	24,2	26,2	25,8	44,9	34,9
<b>X±D.P.</b>	28,12±2,70	27,98±2,33	28,71±2,23	40,25±9,47*	35,18±5,14**
1C	25,6	26,0	25,9	26,7	26,7
2C	28,2	26,3	26,8	38,0	34,7
3C	27,9	33,5	33,0	51,6	43,0
4C	29,4	28,4	28,4	53,5	41,2
5C	31,7	32,5	32,8	50,9	42,9
6C	29,2	28,7	28,2	52,6	41,0
7C	28,2	27,4	28,0	47,5	38,6
8C	29,1	28,8	29,0	56,3	42,4
9C	23,9	24,2	24,2	25,0	25,0
10C	24,7	24,6	24,4	37,5	30,9
<b>X±D.P.</b>	27,79±2,39	28,04±3,07	28,07±3,03	43,96±11,41**	36,64±6,89**

s/fp = peso corporal subtraindo o peso dos fetos e das placentas;

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do peso corporal do 1º ddg ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student;

\*\* significativamente diferente do peso corporal do 1º ddg ( $p \leq 0,001$ ), teste *t* de Student.

TABELA 21 - Ganho de peso corporal (g) dos animais do Experimento 2 (administração a fêmeas em proestro de 1000 mg/kg/dia do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia*, p.o., por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento.

Animal	Ganho de peso corporal		
	1º ao 10º dia do experimento	1º ao 18º ddg	1º ao 18º ddg s/fp
1T	-1,3	14,0	9,9
2T	-2,0	2,5	2,5
3T	0	0,7	0,7
4T	0,2	27,1	13,7
5T	0	15,4	7,9
6T	-0,1	2,3	2,3
7T	-0,1	2,2	2,2
8T	-0,3	14,9	9,0
9T	0,2	17,2	7,4
10T	2,0	19,1	9,1
<b>X ± D.P.</b>	<b>-0,14 ± 1,04</b>	<b>11,54 ± 9,04</b>	<b>6,47 ± 4,28</b>
1C	0,4	0,8	0,8
2C	-1,9	11,2	7,9
3C	5,6	18,6	10,0
4C	-1,0	25,1	12,8
5C	0,8	18,1	10,1
6C	-0,5	24,4	11,8
7C	-0,8	19,5	10,6
8C	-0,3	27,3	13,4
9C	0,3	0,8	0,8
10C	-0,1	13,1	6,5
<b>X ± D.P.</b>	<b>0,25 ± 2,03</b>	<b>15,89 ± 9,42</b>	<b>8,47 ± 4,54</b>

s/fp= peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas;  
T = grupo tratado; C = grupo controle.





TABELA 23 - Duração do ciclo estral e tempo para a ocorrência do acasalamento (em dias) das fêmeas do Experimento 2.

<b>Animal</b>	<b>Duração do ciclo estral</b>	<b>Tempo para a ocorrência do acasalamento</b>
<b>1T</b>	11	3
<b>2T</b>	diestro permanente	não acasalou
<b>3T</b>	10	2
<b>4T</b>	5/5 (5)	3*
<b>5T</b>	9	2
<b>6T</b>	estro permanente	0
<b>7T</b>	10/6 (8)	12
<b>8T</b>	8	1
<b>9T</b>	7/5 (6)	4
<b>10T</b>	4/5 (4,5)	1
<b>X (n=8) ±D.P.</b>	<b>7,69 ± 2,34</b>	<b>3,5 ± 3,59</b>
<b>1C</b>	10	2
<b>2C</b>	8	4
<b>3C</b>	6/7 (6,5)	6
<b>4C</b>	7	0
<b>5C</b>	8	1
<b>6C</b>	9	2
<b>7C</b>	8	2
<b>8C</b>	7	3
<b>9C</b>	7	0
<b>10C</b>	9	2
<b>X (n=10) ±D.P.</b>	<b>7,95 ± 1,12</b>	<b>2,2 ± 1,81</b>

T = grupo tratado; C = grupo controle;  
para o cálculo das médias e dos desvios-padrão não foram consideradas as fêmeas 2T e 6T;  
\* provavelmente, rolha não identificada.

TABELA 24 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento, sobre os parâmetros reprodutivos.

<b>Animal</b>	<b>corpos lúteos e/ou <i>albicans</i></b>	<b>sítios de implantação</b>	<b>reabsorções precoces</b>	<b>reabsorções tardias</b>	<b>reabsorções totais</b>	<b>fetos</b>
<b>1T</b>	13	11	0	6	6	5
<b>2T</b>	14	12	?	0	?	?
<b>3T</b>	<i>corpus albicans</i>	0	0	0	0	0
<b>4T</b>	17	17	0	4	4	13
<b>5T</b>	13	8	0	0	0	8
<b>6T</b>	13	0	0	0	0	0
<b>7T</b>	14	2	2	0	2	0
<b>8T</b>	15	5	0	0	0	5
<b>9T</b>	11	11	0	0	0	11
<b>10T</b>	13	13	0	1	1	12
<b>X(n=7)</b>	13,71	9,57	0,29	1,57	1,86	7,71
<b>± D.P.</b>	1,89	5,03	0,76	2,44	2,34	4,68
<b>1C</b>	1	0	0	0	0	0
<b>2C</b>	12	3	0	0	0	3
<b>3C</b>	17	10	0	2	2	8
<b>4C</b>	16	13	0	1	1	12
<b>5C</b>	19	17	0	9	9	8
<b>6C</b>	13	12	0	0	0	12
<b>7C</b>	14	13	0	4	4	9
<b>8C</b>	15	14	0	0	0	14
<b>9C</b>	15	0	0	0	0	0
<b>10C</b>	12	12	0	4	4	8
<b>X(n=8)</b>	14,75	11,75	0	2,5	2,5	9,25
<b>± D.P.</b>	2,49	4,06	0	3,12	3,12	3,41

T = grupo tratado; C = grupo controle;  
 fêmea 2T: parto noturno e canibalismo;  
 para o cálculo das médias não foram consideradas as fêmeas 2T, 3T, 6T, 1C e 9C.

TABELA 25 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante o Experimento 2 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento).

<b>Animal</b>	<b>II</b>	<b>IPEai</b>	<b>IR1</b>	<b>IR2</b>	<b>IM</b>	<b>IN1</b>	<b>IN2</b>	<b>IPEt</b>	<b>IVE</b>
<b>1T</b>	85	15	46	55	0	38	45	62	38
<b>4T</b>	100	0	24	24	0	76	76	24	76
<b>5T</b>	62	38	0	0	0	62	100	38	62
<b>7T</b>	14	86	14	100	0	0	0	100	0
<b>8T</b>	33	67	0	0	0	33	100	67	33
<b>9T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>10T</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>X</b>	70,6	29,4	13,1	26,7	0	57,3	73,3	42,7	57,3
<b>± D.P.</b>	35,34	35,34	17,04	38,01	0	35,7	38,01	35,7	35,7
<b>2C</b>	25	75	0	0	0	25	100	75	25
<b>3C</b>	59	41	12	20	0	47	80	53	47
<b>4C</b>	81	19	6	8	0	75	92	25	75
<b>5C</b>	89	11	47	53	0	42	47	58	42
<b>6C</b>	92	8	0	0	0	92	100	8	92
<b>7C</b>	93	7	29	31	0	64	69	36	64
<b>8C</b>	93	7	0	0	0	93	100	7	93
<b>10C</b>	100	0	33	33	0	67	67	33	67
<b>X</b>	79	21	15,9	18,1	0	63,1	81,9	36,9	63,1
<b>± D.P.</b>	25,13	25,13	18,14	19,62	0	24,03	19,62	24,03	24,03

II (índice de implantação) =  $n^{\circ}$  de sítios de implantação/ $n^{\circ}$  de corpos lúteos (ou albicans) x 100;  
 IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) =  $n^{\circ}$  de corpos lúteos -  $n^{\circ}$  de sítios de implantação/ $n^{\circ}$  de corpos lúteos x 100;  
 IR1 (índice de reabsorção) =  $n^{\circ}$  de reabsorções/ $n^{\circ}$  de corpos lúteos x 100;  
 IR2 (índice de reabsorção) =  $n^{\circ}$  de reabsorções/ $n^{\circ}$  de sítios de implantação x 100;  
 IM (índice de mortalidade) =  $n^{\circ}$  de fetos degenerados ou mortos/ $n^{\circ}$  de corpos lúteos x 100;  
 IN1 (índice de natalidade) =  $n^{\circ}$  de fetos vivos/ $n^{\circ}$  de corpos lúteos x 100;  
 IN2 (índice de natalidade) =  $n^{\circ}$  de fetos vivos/ $n^{\circ}$  de sítios de implantação x 100;  
 IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;  
 IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1;  
 T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 26 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado por, no mínimo, nove dias antes do acasalamento, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Animal</b>	<b>peso médio dos ovários</b>	<b>peso médio das placentas</b>	<b>peso médio dos fetos</b>
<b>1T</b>	9,05	78	740
<b>3T</b>	5,5	---	---
<b>4T</b>	13,65	103,8	928
<b>5T</b>	10,05	86	857,5
<b>6T</b>	10,95	---	---
<b>7T</b>	11,2	---	---
<b>8T</b>	8,8	114	978
<b>9T</b>	6,6	80	807
<b>10T</b>	9,45	72,5	765
<b>X ± D.P.</b>	9,47 ± 2,44	89,05 ± 16,29	845,92 ± 93,38
<b>1C</b>	8,2	---	---
<b>2C</b>	12,35	100	1000
<b>3C</b>	15,	143,75	926
<b>4C</b>	15,4	107,5	920
<b>5C</b>	15,3	97,5	899
<b>6C</b>	11,7	82,5	887,5
<b>7C</b>	13,55	90	901
<b>8C</b>	12,15	106,40	884
<b>9C</b>	6,15	---	---
<b>10C</b>	9,4	68,75	751
<b>X ± D.P.</b>	11,92 ± 3,15	99,55 ± 22,04	896,06 ± 69,25

T = grupo tratado; C = grupo controle.

### 6.3 Anexo 3: Experimentos 3, 4 e 5 – Estudo do efeito abortivo

TABELA 27 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o peso corporal (g).

Animal	1º ddg	4º ddg	18º ddg	18º ddg s/fp
1T	25,3	25,0	28,5	28,5
2T	27,6	29,0	47,0	34,9
3T	26,6	25,8	48,0	35,0
4T	24,9	26,8	34,5	33,3
5T	28,7	30,1	56,7	41,0
6T	31,0	31,2	51,5	38,4
7T	29,2	28,8	48,6	36,0
8T	29,6	29,7	55,7	41,4
9T	28,0	27,4	39,7	34,4
10T	35,4	34,1	35,9	35,9
<b>X ± D.P.</b>	<b>28,6 ± 3,04</b>	<b>28,8 ± 2,7</b>	<b>44,6 ± 9,5*</b>	<b>35,9 ± 3,77*</b>
1C	31,3	31,3	55,3	42,5
2C	31,7	32,0	59,1	43,2
3C	30,6	31,6	54,4	42,4
4C	27,6	29,2	52,0	39,4
5C	32,6	33,2	55,9	42,6
6C	32,2	31,9	57,5	42,0
7C	28,4	28,5	50,9	36,9
8C	29,6	28,8	48,0	37,9
10C	28,7	29,7	51,4	37,0
11C	33,8	33,3	48,4	40,3
<b>X ± D.P.</b>	<b>30,65 ± 2,03</b>	<b>30,95 ± 1,78</b>	<b>53,3 ± 3,75*</b>	<b>40,4 ± 2,47*</b>

s/fp = peso corporal subtraindo o peso dos fetos e das placentas;

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do peso corporal no 1º ddg e no 4º ddg ( $p < 0,001$ ), teste *t* de Student.

TABELA 28 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Animal	Ganho de peso corporal			
	1° ao 4° ddg	4° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
1T	-0,3	3,5	3,2	3,2
2T	1,4	18,0	19,4	7,3
3T	-0,8	22,2	21,4	8,4
4T	1,9	7,7	9,6	8,4
5T	1,4	26,6	28,0	12,3
6T	0,2	20,3	20,5	7,4
7T	-0,4	19,8	19,4	6,8
8T	0,1	26,0	26,1	11,8
9T	-0,6	12,3	11,7	6,4
10T	-1,3	1,8	0,5	0,5
<b>X ± D.P.</b>	<b>0,16 ± 1,07</b>	<b>15,82 ± 8,99</b>	<b>15,98 ± 9,32</b>	<b>7,25 ± 3,52</b>
1C	0	24,0	24,0	11,2
2C	0,3	27,1	27,4	11,5
3C	1,0	22,8	23,8	11,8
4C	1,6	22,8	24,4	11,8
5C	0,6	22,7	23,3	10,0
6C	-0,3	25,6	25,3	9,8
7C	0,1	22,4	22,5	8,5
8C	-0,8	19,2	18,4	8,3
10C	1,0	21,7	22,7	8,3
11C	-0,5	15,1	14,6	6,5
<b>X ± D.P.</b>	<b>0,3 ± 0,75</b>	<b>22,34 ± 3,32</b>	<b>22,64 ± 3,64</b>	<b>9,77 ± 1,82</b>

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas;  
T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 29 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o quarto e o sexto dia de gestação, sobre o peso corporal (g).

<b>Animal</b>	<b>1º ddg</b>	<b>4º ddg</b>	<b>7º ddg</b>	<b>18º ddg</b>	<b>18º ddg s/fp</b>
<b>1T</b>	24,8	27,8	29,1	33,5	32,5
<b>2T</b>	27,6	29,3	31,5	55,8	38,2
<b>3T</b>	22,9	25,2	26,5	45,2	32,9
<b>4T</b>	26,9	29,8	31,8	48,8	41,1
<b>5T</b>	37,2	39,1	38,3	43,8	35,1
<b>6T</b>	33,8	33,6	34,2	55,5	43,4
<b>7T</b>	33,0	33,1	34,8	53,9	41,6
<b>8T</b>	30,0	30,9	32,2	48,2	37,0
<b>9T</b>	34,2	35,6	37,2	61,6	45,6
<b>10T</b>	36,1	36,1	36,2	57,5	44,9
<b>X</b>	30,7	32,1*	33,2**	50,4***	39,2*
<b>± D.P.</b>	4,93	4,23	3,68	8,21	4,8
<b>1C</b>	25,5	28,6	29,4	54,7	38,0
<b>2C</b>	24,5	27,6	28,2	49,0	34,2
<b>3C</b>	29,3	30,4	31,4	52,7	40,2
<b>4C</b>	34,3	35,3	37,9	55,9	44,1
<b>5C</b>	30,6	33,2	33,6	59,0	43,5
<b>6C</b>	34,6	37,2	38,8	56,6	44,2
<b>7C</b>	35,2	36,5	37,7	59,0	44,9
<b>8C</b>	35,6	36,1	38,3	55,9	41,2
<b>9C</b>	29,7	28,9	30,7	52,9	38,7
<b>10C</b>	37,4	37,0	36,6	57,0	44,7
<b>X</b>	31,7	33,1*	34,3**	55,3***	41,4***
<b>± D.P.</b>	4,43	3,84	4,07	3,08	3,57

s/fp = peso corporal subtraindo o peso dos fetos e das placentas;

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do peso corporal no 1º ddg ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student;

\*\* significativamente diferente do peso corporal no 4º ddg ( $p < 0,005$ ), teste *t* de Student;

\*\*\* significativamente diferente do peso corporal no 1º ddg, no 4º ddg e no 7º ddg ( $p < 0,001$ ), teste *t* de Student.

TABELA 30 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o quarto e o sexto dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Animal	Ganho de peso corporal				
	1° ao 4° ddg	4° ao 7° ddg	7° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
1T	3,0	1,3	4,4	8,7	7,7
2T	1,7	2,2	24,3	28,2	10,6
3T	2,3	1,3	18,7	22,3	10,0
4T	2,9	2,0	17,0	21,9	14,2
5T	1,9	-0,8	5,5	6,6	-2,1
6T	-0,2	0,6	21,3	21,7	9,6
7T	0,1	1,7	19,1	20,9	8,6
8T	0,9	1,3	16,0	18,2	7,0
9T	1,4	1,6	24,4	27,4	11,4
10T	0	0,1	21,3	21,4	8,8
<b>X ± D.P.</b>	1,4 ± 1,18	1,13 ± 0,92	17,2 ± 7,02	19,7 ± 7,04	8,6 ± 4,27
1C	3,1	0,8	25,3	29,2	12,5
2C	3,1	0,6	20,8	24,5	9,7
3C	1,1	1,0	21,3	23,4	10,9
4C	1,0	2,6	18,0	21,6	9,8
5C	2,6	0,4	25,4	28,4	12,9
6C	2,6	1,6	17,8	22,0	9,6
7C	1,3	1,2	22,2	24,7	9,7
8C	0,5	2,2	17,6	20,3	5,6
9C	-0,8	1,8	22,2	23,2	9,0
10C	-0,4	-0,4	20,4	19,6	7,3
<b>X ± D.P.</b>	1,41 ± 1,41	1,18 ± 0,9	21,1 ± 2,83	23,7 ± 3,16	9,7 ± 2,18

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas;  
T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 31 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação, sobre o peso corporal (g).

<b>Animal</b>	<b>1º ddg</b>	<b>7º ddg</b>	<b>10º ddg</b>	<b>18º ddg</b>	<b>18º ddg s/fp</b>
<b>1T</b>	29,9	31,3	31,6	48,8	36,9
<b>2T</b>	34,0	35,8	37,3	58,8	43,7
<b>3T</b>	27,9	30,2	32,7	52,0	37,4
<b>4T</b>	36,5	38,0	40,3	53,9	44,7
<b>5T</b>	28,1	30,6	33,1	51,4	39,3
<b>6T</b>	28,1	30,2	30,4	31,0	31,0
<b>7T</b>	26,8	30,0	32,3	51,5	38,2
<b>8T</b>	27,5	28,6	31,5	48,8	37,9
<b>9T</b>	29,9	32,4	34,6	51,7	37,9
<b>10T</b>	29,0	32,2	34,0	52,5	40,6
<b>X</b>	29,77	31,93*	33,78**	50,04***	38,76*
<b>± D.P.</b>	3,11	2,89	3,0	7,26	3,81
<b>1C</b>	33,0	33,8	36,3	52,4	42,0
<b>2C</b>	34,0	36,0	37,3	55,6	43,7
<b>3C</b>	27,0	29,7	25,5	60,8	46,9
<b>4C</b>	35,0	38,3	35,2	47,5	36,1
<b>5C</b>	38,2	40,0	43,5	70,2	51,9
<b>6C</b>	32,6	34,4	35,0	53,7	41,2
<b>7C</b>	30,9	32,7	34,3	52,8	40,4
<b>8C</b>	28,1	30,5	31,9	53,7	40,3
<b>9C</b>	30,6	30,2	32,4	46,0	38,8
<b>10C</b>	32,6	34,5	35,3	50,8	40,2
<b>X</b>	32,2	34,01*	34,67	54,35***	42,15*
<b>± D.P.</b>	3,27	3,43	4,54	6,92	4,46

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\*significativamente diferente do peso corporal no 1º ddg ( $p < 0,001$ ), teste *t* de Student;

\*\* significativamente diferente do peso corporal no 7º ddg ( $p < 0,001$ ), teste *t* de Student;

\*\*\* significativamente diferente do peso corporal no 1º ddg, no 7º ddg e no 10º ddg ( $p < 0,001$ ), teste *t* de Student.

TABELA 32 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação, sobre o ganho de peso corporal (g).

Animal	Ganho de peso corporal				
	1° ao 7° ddg	7° ao 10° ddg	10° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg	1° ao 18° ddg s/fp
1T	1,4	0,3	17,2	18,9	7,0
2T	1,8	1,5	21,5	24,8	9,7
3T	2,3	2,5	19,3	24,1	9,5
4T	1,5	2,3	13,6	17,4	8,2
5T	2,5	2,5	18,3	23,3	11,2
6T	2,1	0,2	0,6	2,9	2,9
7T	3,2	2,3	19,2	24,7	11,4
8T	1,1	2,9	17,3	21,3	10,4
9T	2,5	2,2	17,1	21,8	8,0
10T	3,2	1,8	18,5	23,5	11,6
<b>X±D.P.</b>	<b>2,16 ± 0,72</b>	<b>1,85 ± 0,93</b>	<b>16,26 ± 5,86</b>	<b>20,27 ± 6,58</b>	<b>8,99 ± 2,64</b>
1C	0,8	2,5	16,1	19,4	9,0
2C	2,0	1,3	18,3	21,6	9,7
3C	2,7	-4,2	35,3	33,8	19,9
4C	3,3	-3,1	12,3	12,5	1,1
5C	1,8	3,5	26,7	32,0	13,7
6C	1,8	0,6	18,7	21,1	8,6
7C	1,8	1,6	18,5	21,9	9,5
8C	2,4	1,4	21,8	25,6	12,2
9C	-0,4	2,2	13,6	15,4	8,2
10C	1,9	0,8	15,5	18,2	7,6
<b>X±D.P.</b>	<b>1,81 ± 1,02</b>	<b>0,66 ± 2,44</b>	<b>19,68 ± 6,86</b>	<b>22,15 ± 6,73</b>	<b>9,95 ± 4,81</b>

s/fp: ganho de peso corporal desconsiderando o peso dos fetos e das placentas;

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 33 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre os parâmetros reprodutivos.

<b>Animal</b>	<b>corpos lúteos ou <i>albicans</i></b>	<b>sítios de implantação</b>	<b>reabsorções precoces</b>	<b>reabsorções tardias</b>	<b>total de reabsorções</b>	<b>fetos</b>
<b>1T</b>	16	4	4	0	4	0
<b>2T</b>	12	12	1	1	2	10
<b>3T</b>	13	13	0	0	0	13
<b>4T</b>	13	1	0	0	0	1
<b>5T</b>	16	16	0	1	1	15
<b>6T</b>	15	15	0	2	2	13
<b>7T</b>	12	12	0	0	0	12
<b>8T</b>	15	15	0	0	0	15
<b>9T</b>	12	7	0	3	3	4
<b>10T</b>	13	1	1	0	1	0
<b>X</b>	13,7	9,6*	0,6	0,7	1,3	8,3*
<b>± D.P.</b>	1,64	5,85	1,27	1,06	1,42	6,33
<b>1C</b>	13	13	0	1	1	12
<b>2C</b>	16	16	0	1	1	15
<b>3C</b>	14	14	0	1	1	13
<b>4C</b>	13	13	0	1	1	12
<b>5C</b>	16	15	0	2	2	13
<b>6C</b>	18	18	0	2	2	16
<b>7C</b>	14	14	0	0	0	14
<b>8C</b>	12	12	0	0	0	12
<b>9C</b>	15	15	0	0	0	15
<b>10C</b>	14	10	0	2	2	8
<b>X</b>	14,5	14	0	1	1	13
<b>± D.P.</b>	1,78	2,21	0	0,82	0,82	2,26

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

TABELA 34 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o quarto e o sexto dia de gestação, sobre os parâmetros reprodutivos.

<b>Animal</b>	<b>corpos</b>	<b>sítios de</b>	<b>reabsorções</b>	<b>reabsorções</b>	<b>total de</b>	<b>embriões fetos</b>	<b>fetos</b>
		<b>lúteos</b>	<b>precoces</b>	<b>tardias</b>	<b>reabsorções</b>	<b>ou fetos</b>	<b>vivos</b>
		<b>implantação</b>				<b>mortos</b>	
<b>1T</b>	7	1	0	0	0	0	1
<b>2T</b>	15	15	0	1	1	1	13
<b>3T</b>	12	12	0	0	0	0	12
<b>4T</b>	13	8	0	2	2	0	6
<b>5T</b>	16	16	0	3	3	2	11
<b>6T</b>	14	14	0	2	2	0	12
<b>7T</b>	16	15	0	4	4	0	11
<b>8T</b>	15	12	0	2	2	0	10
<b>9T</b>	15	15	0	0	0	0	15
<b>10T</b>	17	17	0	2	2	0	15
<b>X</b>	14	12,5	0	1,6	1,6	0,3	10,6
<b>± D.P.</b>	2,87	4,82	0	1,35	1,35	0,68	4,25
<b>1C</b>	16	16	0	1	1	0	15
<b>2C</b>	13	13	0	0	0	0	13
<b>3C</b>	13	13	0	1	1	0	12
<b>4C</b>	18	10	0	0	0	0	10
<b>5C</b>	16	16	0	0	0	0	16
<b>6C</b>	14	14	0	3	3	0	11
<b>7C</b>	16	16	0	2	2	0	14
<b>8C</b>	15	15	0	1	1	0	14
<b>9C</b>	16	16	0	2	2	0	14
<b>10C</b>	16	16	0	3	3	0	13
<b>X</b>	15,3	14,5	0	1,3	1,3	0	13,2
<b>± D.P.</b>	1,57	2,01	0	1,16	1,16	0	1,81

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 35 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação, sobre os parâmetros reprodutivos.

<b>Animal</b>	<b>corpos lúteos ou <i>albicans</i></b>	<b>sítios de implantação</b>	<b>reabsorções precoces</b>	<b>reabsorções tardias</b>	<b>total de reabsorções</b>	<b>fetos vivos</b>
<b>1T</b>	15	12	0	1	1	11
<b>2T</b>	14	14	0	0	0	14
<b>3T</b>	15	15	0	1	1	14
<b>4T</b>	18	18	0	9	9	9
<b>5T</b>	13	13	0	1	1	12
<b>6T</b>	13	13	13	0	13	0
<b>7T</b>	15	15	0	1	1	14
<b>8T</b>	13	13	1	2	3	10
<b>9T</b>	12	11	0	1	1	10
<b>10T</b>	15	14	0	1	1	13
<b>X</b>	14,3	13,8	1,4	1,7	3,1	10,7
<b>± D.P.</b>	1,7	1,93	4,09	2,63	4,33	4,19
<b>1C</b>	15	15	0	4	4	11
<b>2C</b>	14	14	0	2	2	12
<b>3C</b>	16	14	0	0	0	14
<b>4C</b>	12	12	2	0	2	10
<b>5C</b>	21	19	0	0	0	19
<b>6C</b>	13	13	0	1	1	12
<b>7C</b>	15	15	0	3	3	12
<b>8C</b>	15	15	0	1	1	14
<b>9C</b>	12	9	0	1	1	8
<b>10C</b>	15	11	0	1	1	10
<b>X</b>	14,8	13,7	0,2	1,3	1,5	12,2
<b>± D.P.</b>	2,57	2,71	0,63	1,34	1,27	3,01

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 36 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante o Experimento 3 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o primeiro e o terceiro dia de gestação).

<b>Animal</b>	<b>II</b>	<b>IPEai</b>	<b>IR1</b>	<b>IR2</b>	<b>IM</b>	<b>IN1</b>	<b>IN2</b>	<b>IPEt</b>	<b>IVE</b>
<b>1T</b>	25	75	25	100	0	0	0	100	0
<b>2T</b>	100	0	17	17	0	83	83	17	83
<b>3T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>4T</b>	8	92	0	0	0	8	100	92	8
<b>5T</b>	100	0	6	6	0	94	94	6	94
<b>6T</b>	100	0	13	13	0	87	87	13	87
<b>7T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>8T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>9T</b>	58	42	25	43	0	33	57	67	33
<b>10T</b>	8	92	8	100	0	0	0	100	0
<b>X</b>	69,9	30,1	9,4	27,9	0	60,5	72,1	39,5	60,5
<b>± D.P.</b>	41,17	41,17	10,14	40,22	0	44,53	40,22	44,53	44,53
<b>1C</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>2C</b>	100	0	6	6	0	94	94	6	94
<b>3C</b>	100	0	7	7	0	93	93	7	93
<b>4C</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>5C</b>	94	6	13	13	0	81	87	19	81
<b>6C</b>	100	0	11	11	0	89	89	11	89
<b>7C</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>8C</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>9C</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>10C</b>	71	29	14	20	0	57	80	43	57
<b>X</b>	96,5	3,5	6,7	7,3	0	89,8	92,7	10,2	89,8
<b>± D.P.</b>	9,16	9,16	5,27	6,41	0	12,93	6,41	12,93	12,93

II (índice de implantação) = n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos (ou albicans) x 100;  
 IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) = n° de corpos lúteos - n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IR1(índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de corpos lúteos x 100;

IR2(índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de sítios de implantação x 100;

IM(índice de mortalidade) = n° de embriões ou fetos degenerados ou mortos/n° de corpos lúteosx100;

IN1 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de corpos lúteos x 100;

IN2 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° total de sítios de implantação x 100;

IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;

IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1;

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 37 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante o Experimento 4 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o quarto e o sexto dia de gestação).

<b>Animal</b>	<b>II</b>	<b>IPEai</b>	<b>IR1</b>	<b>IR2</b>	<b>IM</b>	<b>IN1</b>	<b>IN2</b>	<b>IPEt</b>	<b>IVE</b>
<b>1T</b>	14	86	0	0	0	14	100	86	14
<b>2T</b>	100	0	7	7	7	86	86	14	86
<b>3T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>4T</b>	61	39	15	25	0	46	75	54	46
<b>5T</b>	100	0	19	19	12	69	69	31	69
<b>6T</b>	100	0	14	14	0	86	86	14	86
<b>7T</b>	94	6	25	27	0	69	73	31	69
<b>8T</b>	80	20	13	17	0	67	83	33	67
<b>9T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>10T</b>	100	0	12	12	0	88	88	12	88
<b>X</b>	84,9	15,1	10,5	12,1	1,9	72,5	86,0	27,5	72,5
<b>± D.P.</b>	28,03	28,03	8,61	10,16	4,18	26,45	11,45	26,45	26,45
<b>1C</b>	100	0	6	6	0	94	94	6	94
<b>2C</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>4C</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>5C</b>	56	44	0	0	0	56	100	44	56
<b>8C</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>9C</b>	100	0	21	21	0	79	79	21	79
<b>10C</b>	100	0	12	12	0	88	88	12	88
<b>11C</b>	100	0	7	7	0	93	93	7	93
<b>12C</b>	100	0	12	12	0	88	88	12	88
<b>13C</b>	100	0	19	19	0	81	81	19	81
<b>X</b>	95,6	4,4	8,5	8,5	0	87,1	91,5	12,9	87,1
<b>± D.P.</b>	13,91	13,91	7,58	7,58	0	12,96	7,58	12,96	12,96

II (índice de implantação) = n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) = n° de corpos lúteos - n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IR1 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de corpos lúteos x 100;

IR2 (índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de sítios de implantação x 100;

IM(índice de mortalidade)= n° de embriões ou fetos degenerados ou mortos/n° de corpos lúteosx100;

IN1 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de corpos lúteos x 100;

IN2 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de sítios de implantação x 100;

IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;

IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1;

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 38 - Índices reprodutivos calculados a partir dos dados obtidos durante o Experimento 5 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o sétimo e o nono dia de gestação).

<b>Animal</b>	<b>II</b>	<b>IPEai</b>	<b>IR1</b>	<b>IR2</b>	<b>IM</b>	<b>IN1</b>	<b>IN2</b>	<b>IPEt</b>	<b>IVE</b>
<b>1T</b>	80	20	7	8	0	73	92	27	73
<b>2T</b>	100	0	0	0	0	100	100	0	100
<b>3T</b>	100	0	7	7	0	93	93	7	93
<b>4T</b>	100	0	50	50	0	50	50	50	50
<b>5T</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>6T</b>	100	0	100	100	0	0	0	100	0
<b>7T</b>	100	0	7	7	0	93	93	7	93
<b>8T</b>	100	0	23	23	0	77	77	23	77
<b>9T</b>	92	8	8	9	0	84	91	16	84
<b>10T</b>	93	7	7	7	0	86	93	14	86
<b>X</b>	96,5	3,5	21,7	21,9	0	74,8	78,1	25,2	74,8
<b>± D.P.</b>	6,59	6,59	30,99	30,89	0	29,85	30,89	29,85	29,85
<b>1C</b>	100	0	27	27	0	73	73	27	73
<b>2C</b>	100	0	14	14	0	86	86	14	86
<b>3C</b>	88	12	0	0	0	88	100	12	88
<b>4C</b>	100	0	17	17	0	83	83	17	83
<b>5C</b>	90	10	0	0	0	90	100	10	90
<b>6C</b>	100	0	8	8	0	92	92	8	92
<b>7C</b>	100	0	20	20	0	80	80	20	80
<b>8C</b>	100	0	7	7	0	93	93	7	93
<b>9C</b>	75	25	8	11	0	67	89	33	67
<b>10C</b>	73	27	6	9	0	67	91	33	67
<b>X</b>	92,6	7,4	10,7	11,3	0	81,9	88,7	18,1	81,9
<b>± D.P.</b>	10,80	10,80	8,71	8,51	0	9,85	8,51	9,85	9,85

II (índice de implantação) = n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IPEai (índice de perda embrionária antes da implantação) = n° de corpos lúteos - n° de sítios de implantação/n° de corpos lúteos x 100;

IR1(índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de corpos lúteos x 100;

IR2(índice de reabsorção) = n° de reabsorções/n° de sítios de implantação x 100;

IM(índice de mortalidade)= n° de embriões ou fetos degenerados ou mortos/n° de corpos lúteosx100;

IN1 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de corpos lúteos x 100;

IN2 (índice de natalidade) = n° de fetos vivos/n° de sítios de implantação x 100;

IPEt (índice de perda embrionária total) = IPEai + IR1 + IM;

IVE (índice de viabilidade embrionária) = 100 - IPE ou = IN1;

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 39 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Animal</b>	<b>peso médio dos ovários</b>	<b>peso médio das placentas</b>	<b>peso médio dos fetos</b>
<b>1T</b>	13,9	---	---
<b>2T</b>	11,1	100	1110
<b>3T</b>	10,4	100	900
<b>4T</b>	11,4	170	990
<b>5T</b>	12,8	110	940
<b>6T</b>	10,2	78,5	931
<b>7T</b>	9,9	110	941
<b>8T</b>	12,5	88,	860
<b>9T</b>	13,2	140	1180
<b>10T</b>	11,5	---	---
<b>X ± D.P.</b>	11,69 ± 1,36	112,06 ± 29,62	981,5 ± 109,09
<b>1C</b>	16,1	97,5	971
<b>2C</b>	13,5	89,3	971
<b>3C</b>	8,9	89	830
<b>4C</b>	8,8	106	940
<b>5C</b>	11,5	89	935
<b>6C</b>	15,5	95,6	870
<b>7C</b>	12,6	86	917
<b>8C</b>	10,1	100	739
<b>9C</b>	12,3	91	869
<b>10C</b>	13,4	121	894
<b>X ± D.P.</b>	12,27 ± 2,51	96,44 ± 10,59	893,60 ± 71,11

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 40 - Efeito do extrato hidroalcoólico liofilizado de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o quarto e o sexto dia de gestação, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Animal</b>	<b>peso médio dos ovários</b>	<b>peso médio das placentas</b>	<b>peso médio dos fetos</b>
<b>1T</b>	9,0	130	830
<b>2T</b>	9,9	130	1132
<b>3T</b>	9,7	100	930
<b>4T</b>	10,0	120	1160
<b>5T</b>	12,2	80	710
<b>6T</b>	13,2	90	920
<b>7T</b>	13,3	100	1020
<b>8T</b>	10,5	110	1010
<b>9T</b>	14,3	90	980
<b>10T</b>	11,9	75	770
<b>X ± D.P.</b>	11,4 ± 1,82	102,5 ± 19,61	946,2 ± 146,13
<b>1C</b>	10,1	80	1030
<b>2C</b>	9,3	100	1040
<b>3C</b>	11,9	130	920
<b>4C</b>	14,5	130	1050
<b>5C</b>	12,0	80	890
<b>6C</b>	12,9	100	1030
<b>7C</b>	15,1	100	970
<b>8C</b>	12,0	90	960
<b>9C</b>	13,9	105	910
<b>10C</b>	14,8	92	850
<b>X ± D.P.</b>	12,7 ± 1,97	100,7 ± 17,59	965 ± 70,91

T = grupo tratado; C = grupo controle.

TABELA 41 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o sétimo e o nono dia de gestação, sobre o peso dos ovários, das placentas e dos fetos (em mg).

<b>Animal</b>	<b>peso médio dos ovários</b>	<b>peso médio das placentas</b>	<b>peso médio dos fetos</b>
<b>1T</b>	11,9	98	982
<b>2T</b>	11,2	102,9	976
<b>3T</b>	11,9	91	956
<b>4T</b>	11,4	102	920
<b>5T</b>	10,6	100	910
<b>6T</b>	11,3	---	---
<b>7T</b>	10,6	83	860
<b>8T</b>	11,2	107	990
<b>9T</b>	10,0	123	1260
<b>10T</b>	9,7	82	938
<b>X ± D.P.</b>	10,98 ± 0,74*	98,77 ± 12,62	976,89 ± 113,84
<b>1C</b>	12,65	97	850
<b>2C</b>	11,75	95	898
<b>3C</b>	12,8	90	900
<b>4C</b>	15,9	112	1030
<b>5C</b>	16,6	106	850
<b>6C</b>	11,3	110	930
<b>7C</b>	12,15	92,5	938
<b>8C</b>	12,65	102,1	857
<b>9C</b>	11,35	87,5	808,75
<b>10C</b>	11,65	92	970
<b>X ± D.P.</b>	12,88 ± 1,86	98,41 ± 8,63	903,18 ± 66,02

T = grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste *t* de Student.

TABELA 42 – Análise macroscópica dos fetos do Experimento 3 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o primeiro e o terceiro dia de gestação), fixados em líquido de Bouin, para a presença de anomalias e malformações.

	<b>Tratado</b>	<b>Controle</b>
<b>Fetos examinados</b>	44	67
<b>Normal</b>	24	41
<b>Tamanho pequeno</b>	1	0
<b>Projeção pequena, na pata dianteira esquerda</b>	0	6
<b>Projeção grande, na pata dianteira esquerda</b>	2	1
<b>Projeção pequena, na pata dianteira direita</b>	5	7
<b>Projeção grande, na pata dianteira direita</b>	6	3
<b>Projeção pequena, nas duas patas dianteiras</b>	2	3
<b>Projeção grande, nas duas patas dianteiras</b>	1	2
<b>Projeção nas duas patas dianteiras: uma pequena e outra maior</b>	4	4

TABELA 43 – Análise macroscópica dos fetos do Experimento 4 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o quarto e o sétimo dia de gestação), fixados em líquido de Bouin, para a presença de anomalias e malformações.

	<b>Tratado</b>	<b>Controle</b>
<b>Fetos examinados</b>	56	67
<b>Normal</b>	31	22
<b>Tamanho pequeno</b>	1	0
<b>Projeção pequena, na pata dianteira esquerda</b>	3	3
<b>Projeção grande, na pata dianteira esquerda</b>	1	2
<b>Projeção pequena, na pata dianteira direita</b>	6	20
<b>Projeção grande, na pata dianteira direita</b>	2	5
<b>Projeção pequena, nas duas patas dianteiras</b>	2	4
<b>Projeção grande, nas duas patas dianteiras</b>	1	41
<b>Projeção nas duas patas dianteiras: uma pequena e outra maior</b>	9	6
<b>Polidactilia</b>	0	1
<b>Pálpebras não fundidas</b>	1	1
<b>Exencefalia</b>	1	0
<b>Protusão da língua</b>	1	0
<b>Exoftalmia</b>	1	0
<b>Feto degenerado</b>	2	0
<b>Sangue coagulado em grande área</b>	1	0

TABELA 44 – Análise macroscópica dos fetos do Experimento 5 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o sétimo e o nono dia de gestação), fixados em líquido de Bouin, para a presença de anomalias e malformações.

	<b>Tratado</b>	<b>Controle</b>
<b>Fetos examinados</b>	54	63
<b>Normal</b>	23	26
<b>Tamanho pequeno</b>	1	1
<b>Projeção pequena, na pata dianteira esquerda</b>	5	2
<b>Projeção grande, na pata dianteira esquerda</b>	1	1
<b>Projeção pequena, na pata dianteira direita</b>	8	5
<b>Projeção grande, na pata dianteira direita</b>	2	6
<b>Projeção pequena, nas duas patas dianteiras</b>	0	5
<b>Projeção grande, nas duas patas dianteiras</b>	5	4
<b>Projeção nas duas patas dianteiras: uma pequena e outra maior</b>	8	12
<b>Polidactilia numa pata dianteira e projeção na outra</b>	1	0
<b>Exencefalia</b>	0	1
<b>Sangue coagulado em grande área</b>	0	2

TABELA 45 - Análise dos fetos do Experimento 3 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o primeiro e o terceiro dia de gestação), corados com alizarina vermelha, para determinação do número de centros de ossificação.

	<b>Metacarpo</b>	<b>Metatarso</b>	<b>Costelas</b>	<b>Vértebras lombares</b>	<b>Vértebras sacrais e caudais</b>	<b>Esterno</b>
<b>Tratado</b>	3 (4)	4 (17)	13 (36)	6 (4)	5 (1)	6 (39)
<b>(n=40)</b>	4 (36)	5 (23)	14 (4)	7 (36)	6 (11)	7 (1)
					7 (22)	
					8 (6)	
<b>Controle</b>	3 (23)	3 (8)	13 (59)	6 (10)	4 (3)	6 (63)
<b>(n=63)</b>	4 (40)	4 (53)	14 (4)	7 (53)	5 (6)	
		5 (2)			6 (39)	
					7 (15)	

Obs: o primeiro valor corresponde ao número de centros de ossificação; o valor entre parênteses corresponde ao número de animais.

TABELA 46 - Análise dos fetos do Experimento 4 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o quarto e o sexto dia de gestação), corados com alizarina vermelha, para determinação do número de centros de ossificação.

	<b>Metacarpo</b>	<b>Metatarso</b>	<b>Costelas</b>	<b>Vértebras lombares</b>	<b>Vértebras sacrais e caudais</b>	<b>Esterno</b>
<b>Tratado</b>	3 (7)	3 (2)	13 (40)	6 (1)	4 (2)	5 (1)
<b>(n=41)</b>	4 (34)	4 (24)	14 (1)	7 (40)	5 (4)	6 (40)
		5 (15)			6 (16)	
					7 (18)	
					8 (1)	
<b>Controle</b>	3 (8)	3 (2)	13 (56)	6 (1)	4 (1)	6 (57)
<b>(n=57)</b>	4 (49)	4 (34)	14 (1)	7 (56)	5 (8)	
		5 (21)			6 (24)	
					7 (19)	
					8 (4)	
					9 (1)	

Obs: o primeiro valor corresponde ao número de centros de ossificação; o valor entre parênteses corresponde ao número de animais.

TABELA 47 - Análise dos fetos do Experimento 5 (*M. ilicifolia*, 1000 mg/kg/dia, p.o., entre o sétimo e o nono dia de gestação), corados com alizarina vermelha, para determinação do número de centros de ossificação.

	<b>Metacarpo</b>	<b>Metatarso</b>	<b>Costelas</b>	<b>Vértebras lombares</b>	<b>Vértebras sacrais e caudais</b>	<b>Esterno</b>
<b>Tratado</b>	3 (9)	3 (2)	13 (45)	6 (8)	5 (2)	5 (1)
<b>(n=53)</b>	4 (44)	4 (36)	14 (3)	7 (45)	6 (28)	6 (52)
		5 (15)			7 (18)	
					8 (2)	
					9 (2)	
					10 (1)	
<b>Controle</b>	3 (30)	3 (2)	13 (49)	6 (4)	5 (6)	6 (53)
<b>(n=53)</b>	4 (23)	4 (47)	14 (4)	7 (49)	6 (27)	
		5 (4)			7 (18)	
					8 (2)	

Obs: o primeiro valor corresponde ao número de centros de ossificação; o valor entre parênteses corresponde ao número de animais.

#### 6.4 Anexo 4: Experimento 6 – Avaliação da embriotoxicidade

TABELA 48 - Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.). administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o peso corporal (g).

<b>Animal</b>	<b>Peso inicial</b>	<b>Peso final</b>	<b>Ganho de peso</b>
<b>1T</b>	31,4	31,5	0,1
<b>2T</b>	29,7	32,2	2,5
<b>3T</b>	34,4	34,5	0,1
<b>4T</b>	29,4	30,5	1,1
<b>5T</b>	35,6	35,7	0,1
<b>6T</b>	30,4	29,6	0,8
<b>7T</b>	30,4	31,4	1,0
<b>8T</b>	36,1	36,8	0,7
<b>9T</b>	28,0	29,2	1,2
<b>X ± D.P.</b>	31,71 ± 2,92	32,38 ± 2,70	0,84 ± 0,76
<b>1C</b>	31,2	34,0	2,8
<b>2C</b>	26,2	27,3	1,1
<b>3C</b>	25,1	27,5	2,4
<b>4C</b>	29,0	29,2	0,2
<b>5C</b>	28,6	28,3	-0,3
<b>6C</b>	30,2	30,3	0,1
<b>7C</b>	35,5	34,4	-1,1
<b>8C</b>	27,3	29,8	2,5
<b>9C</b>	27,5	28,3	0,8
<b>10C</b>	29,6	29,4	-0,2
<b>X ± D.P.</b>	29,02 ± 2,93	29,85 ± 2,49	0,83 ± 1,34

TABELA 49 – Efeito do extrato hidroalcolico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o número e a morfologia dos embriões.

Animal	Corpos lúteos	Embriões e oócitos	Estágio de desenvolvimento			Aspecto morfológico	
			oócito	2 células a mórula	blastocisto	normal	degenerado
<b>1T</b>	16	16	1	5	10	12	4
<b>2T</b>	13	10	0	0	10	10	0
<b>3T</b>	16	16	0	3	13	16	0
<b>4T</b>	15	15	0	9	6	15	0
<b>5T</b>	15	14	0	5	9	14	0
<b>6T</b>	16	15	0	3	12	14	1
<b>7T</b>	14	13	2	4	7	11	2
<b>8T</b>	17	12	0	3	9	12	0
<b>9T</b>	14	8	0	1	7	8	0
<b>X</b>	15,1	13,22	0,33	3,67	9,22	12,44	0,78
<b>± D.P.</b>	1,27	2,77	0,71	2,59	2,33	2,55	1,39
<b>1C</b>	12	12	2	0	10	10	2
<b>2C</b>	10	9	1	3	5	8	1
<b>3C</b>	14	14	0	2	12	14	0
<b>4C</b>	15	13	0	4	9	12	1
<b>5C</b>	13	11	0	3	8	11	0
<b>6C</b>	15	14	0	4	10	14	0
<b>7C</b>	14	14	0	4	10	14	0
<b>8C</b>	15	15	1	11	3	13	2
<b>9C</b>	13	13	0	1	12	13	0
<b>10C</b>	15	15	0	2	13	14	1
<b>X</b>	13,6	13,	0,4	3,4	9,2	12,3	0,7
<b>± D.P.</b>	1,65	1,89	0,7	2,99	3,16	2,06	0,82

T = grupo tratado; C = grupo controle.

**6.5 Anexo 5: Experimento 7 – Efeito da administração do extrato entre o primeiro e o terceiro dia de gestação sobre a morfologia do aparelho reprodutor**

TABELA 50 – Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.), administrado entre o primeiro e o terceiro dia de gestação, sobre o peso corporal (g).

<b>Animal</b>	<b>Peso inicial</b>	<b>Peso final</b>	<b>Ganho de peso</b>
<b>1T</b>	30,7	31,0	0,3
<b>2T</b>	35,6	35,8	0,2
<b>3T</b>	30,1	29,7	-0,4
<b>X ± D.P.</b>	32,13 ± 3,02	32,17 ± 3,21	0,03 ± 0,38
<b>1C</b>	34,2	33,2	-1,0
<b>2C</b>	33,4	33,9	0,5
<b>3C</b>	28,3	28,87	0,5
<b>X ± D.P.</b>	31,97 ± 3,2	31,99 ± 2,72	0 ± 0,87

T = grupo tratado; C = grupo controle.

### 6.6 Anexo 6: Experimento 8 – Avaliação da atividade estrogênica

TABELA 51 – Efeito do extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia* (1000 mg/kg/dia, p.o.) sobre o peso corporal e o peso uterino de fêmeas jovens, imaturas sexualmente.

<b>Animal</b>	<b>Peso inicial (g)</b>	<b>Peso final (g)</b>	<b>Peso uterino (mg)</b>	<b>Peso uterino relativo (mg/100g)</b>
<b>1T</b>	15,9	18,6	18,9	101,61
<b>2T</b>	10,4	12,8	12,3	96,09
<b>3T</b>	10,7	14,1	11,1	78,72
<b>4T</b>	9,7	12,3	8,5	69,11
<b>5T</b>	11,7	14,0	11,5	82,14
<b>6T</b>	10,9	13,2	9,2	69,70
<b>7T</b>	12,2	14,0	9,4	67,14
<b>8T</b>	12,1	15,0	12,8	85,33
<b>9T</b>	11,1	13,6	12,1	88,97
<b>10T</b>	15,2	17,7	13,2	74,58
<b>X ± D.P.</b>	11,99 ± 2,03	14,53 ± 2,06*	11,90 ± 2,94**	81,34 ± 11,75**
<b>1C</b>	9,8	12,6	9,9	78,57
<b>2C</b>	9,9	12,0	8,8	73,33
<b>3C</b>	9,3	11,4	7,9	69,30
<b>4C</b>	9,1	11,3	6,8	60,18
<b>5C</b>	12,2	15,0	8,8	58,67
<b>6C</b>	11,2	13,7	8,9	64,96
<b>7C</b>	11,5	14,4	9,3	64,58
<b>8C</b>	11,5	14,5	8,5	58,62
<b>9C</b>	15,0	17,6	12,4	70,45
<b>10C</b>	14,7	17,6	12,1	68,75
<b>X ± D.P.</b>	11,42 ± 2,08	14,01 ± 2,30*	9,34 ± 1,74	66,74 ± 6,58

T= grupo tratado; C = grupo controle;

\* significativamente diferente do peso inicial ( $p < 0,001$ ), teste  $t$  de Student;

\*\* significativamente diferente do grupo controle ( $p < 0,05$ ), teste  $t$  de Student.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – CEP. 05508-900 São Paulo, SP - Brasil  
Telefone : (55) (011) 8130900 – telefax : (55) (011) 818-7438  
e-mail: [icbsedir@icb.usp.br](mailto:icbsedir@icb.usp.br)

## CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo para uso de animais em experimentação n° 025/99, sobre o projeto intitulado “Estudo da ação do extrato hidroalcoólico de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. sobre a fertilidade feminina e o desenvolvimento embrionário” sob a responsabilidade *Tatiana Montanari* está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEEA) em reunião de 02/03/99

(We certify that the protocol n° 025/99 about “Effect of the hydroalcoholic extract of *Maytenus ilicifolia* Mart. leaves on feminine fertility and embroync development” agrees with ETHICAL PRINCIPLES IN ANIMAL RESEARCH adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the BIOMEDICAL SCIENCES INSTITUTE/USP - ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL RESEARCH (CEEA) in 02/03/99 meeting.)

São Paulo, 02 de março de 1999.

Prof. Dr. Hi-Sei Watanabe  
Coordenador - CEEA

Prof. Dra. Estela Maris A. F. Bevilacqua  
Secretária - CEEA

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

- ABOIM, E.; ARQUERO, P.; BALBOA, V. Prostaglandina PGE1, análogo sintético (misoprostol) no manuseio de lesões da mucosa gástrica induzidas pelo etanol. **Arq. Bras. Med.**, v.61, n.4, p.277-283, 1987.
- ADHIKARY, P.; BANERJI, J.; CHOWDHURY, D.; DAS, A.K.; DEB, C.C.; MUKHERJEE, S.R.; CHATTERJEE, A. Antifertility effect of *Piper betle* L. extract on ovary and testis of albino rats. **Indian J. Exp. Biol.**, v.27, n.10, p.868-870, 1989.
- \_\_\_\_\_. Effect of oral administration of stalk of leaves of *Piper betle* L. on estrous cycle and its antifertility activity in rats. **Indian J. Physiol. Allied Sci.**, v.44, n.3, p.116-123, 1990.
- AGRAWAL, O.P.; BHARADWAJ, S.; MATHUR, R. Antifertility effects of fruits of *Juniperus communis*. **Planta Medica**, v.40, supplement, p.98-101, 1980.
- AGUWA, C.N.; MITTAL, G.C. Abortifacient effects of the roots of *Momordica angustisekala*. **J. Ethnopharmacol.**, v.7, n.2, p.169-173, 1983.
- AHMED, M.S.; FONG, H.H.S.; SOEJARTO, D.D.; DOBBERSTEIN, R.H.; WALLER, D.P.; MORENO AZORERO, R. High-performance liquid chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. **J. Chromatogr.**, v.213, n.2, p.340-344, 1981.
- ALICE, C.B.; SILVA, G.A.A.; SIQUEIRA, N.C.S.; MENTZ, L.A. Levantamento fitoquímico de alguns vegetais utilizados na medicina popular do Rio Grande do Sul (Parte 1). **Cad. Farm.**, v.1, p.83-94, 1985 apud VARGAS, V.M.F.; GUIDOBONO, R.R.; HENRIQUES, J.A.P. Genotoxicity of plant extracts. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.86, suppl.2, p.67-70, 1991.
- ALIVERTI, V.; BONANOMI, L.; GIAVINI, E.; LEONE, V.G.; MARIANI, L. The extent of fetal ossification as an index of delayed development in teratogenic studies on the rat. **Teratology**, v.20, n.2, p.237-242, 1979.
- ALLEN, E. The oestrous cycle in the mouse. **Am. J. Anat.**, v.30, n.3, p.297-371, 1922.
- ARENAS, P.; MORENO AZORERO, R. Plants of common use in paraguayian folk medicine for regulating fertility. **Econ. Bot.**, v.31, n.3, p.298-301, 1977a.

<sup>1</sup> DE ACORDO COM:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Referências bibliográficas:** NBR 6023 (NB 66). Rio de Janeiro: ABNT, 1989.

- \_\_\_\_. Plants used as means of abortion, contraception, sterilization and fecundation by paraguayan indigenous people. **Econ. Bot.**, v.31, n.3, p.302-306, 1977b.
- BARNES, C.S.; PRICE, J.R.; HUGHES, R.L. An examination of some reputed antifertility plants. **Lloydia**, v.38, n.2, p.135-140, 1975.
- BARROW, M.V.; TAYLOR, W.J. A rapid method for detecting malformations in rat fetuses. **J. Morph.**, v.127, n.3, p.291-306, 1969.
- BASILE, A.C.; SERTIÉ, J.A.A.; PANIZZA, S.; OSHIRO, T.T.; AZZOLINI, C.A. Pharmacological assay of *Casearia sylvestris*. I: Preventive anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. **J. Ethnopharmacol.**, v.30, p.185-197, 1990.
- BERTALANFFY, F.D.; LAU, C. Mitotic rates, renewal times, and cytodynamics of the female genital tract epithelia in the rat. **Acta anat.**, v.54, n.1-2, p.39-81, 1963.
- BHARGAVA, S.K. Estrogenic and postcoital anticonceptive activity in rats of butin isolated from *Butea monosperma* seed. **J. Ethnopharmacol.**, v.18, n.1, p.95-101, 1986.
- \_\_\_\_. Antifertility agents from plants. **Fitoterapia**, v.59, n.3, p.163-177, 1988.
- BHARGAVA, S.K.; DIXIT, V.P.; KHANNA, P. Antifertility effect embelin in female rats. **Fitoterapia**, v.45, n.5, p.302-304, 1984.
- BICKOFF, E.M.; BOOTH, A.N.; LYMAN, R.L.; LIVINGSTON, A.L.; THOMPSON, C.R.; DeEDS, F. Coumestrol, a new estrogen isolated from forage crops. **Science**, v.126, n.3280, p. 969-970, 1957.
- CAIUS, J.F. **J. Bombay Nat. Hist. Soc.**, v.41, p.607, 1940 apud DE LASZLO, H.; HENSHAW, P.S. Plant materials used by primitive peoples to affect fertility. **Science**, v.119, n.3083, p.626-631, 1954.
- CARLINI, E.L.A.; BRAZ, S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus* sp. (espineira-santa) contra a úlcera gástrica experimental em ratos. In: CARLINI, E.L.A. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espineira-santa" e outras)**. Brasília: CEME/AFIP, 1988. p.21-35.
- CARLINI, E.L.A.; FROCHTENGARTEN, M.L. Toxicologia clínica (fase I) da espineira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: CARLINI, E.L.A. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espineira-santa" e outras)**. Brasília: CEME/AFIP, 1988. p.67-73.
- CARLINI, E.L.A.; MACAUBAS, C.I.P.; OLIVEIRA, M.G.M.; BARBOSA, V.P. Toxicologia pré-clínica da espineira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: CARLINI, E.L.A. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "Espineira-santa" e outras)**. Brasília: CEME/AFIP, 1988. p.49-66.
- CHANDLER, R.F.; HOOPER, S.N.; HARVEY, M.J. Ethnobotany and phytochemistry of yarrow, *Achillea millefolium*, Compositae. **Econ. Bot.**, v.36, n.2, p.203-223, 1982.

- CIPRANDI, A.; BOHNENBERGER, A.; BALDI, A.C.; SEBEN, C.; MULINARI, F.; ANTON, I.C.; SALVADOR, K.; TEIXEIRA, M.L. **Monografia sobre plantas abortivas**. Trabalho para a disciplina Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- CONWAY, G.A.; SLOCUMB, J.C. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. **J. Ethnopharmacol.**, v.1, n.3, p.241-261, 1979.
- CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Nacional, 1984. V.2. p.610.
- COSTA, A. **Farmacognosia**. 3.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulberkran, 1970. V.1.
- CRANSTON, E.M. **J. Pharmacol.**, v.83, p.130, 1945 apud EAST, J. The effect of certain plant preparations on the fertility of laboratory mammals. 1. *Polygonum piper* L. **J. Endocrinol.**, v.12, n.4, p.252-260, 1955a.
- CRONQUIST, A. **An integrated system of classification of flowering plants**. New York: Columbia University Press, 1981. 1028p.
- DARIAS, L.V.; BRAVO, E.; BARQUIN, O.; HERRERA, D.M.; FRAILE, C. Contribution to the ethnopharmacology study of Canary Island. **J. Ethnopharmacol.**, v.15, n.2, p.169-173, 1986.
- DAWSON, A.B. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. **Stain Technol.**, v.1, n.4, p.123-124, 1926.
- DE LASZLO, H.; HENSHAW, P.S. Plant materials used by primitive peoples to affect fertility. **Science**, v.119, n.3083, p.626-631, 1954.
- DENKER, H.-W. Cell biology of endometrial receptivity and of trophoblast-endometrial interactions. In: GLASSER, S.P.; MULHOLLAND, J.; PSYCHOYOS, A. **Endocrinology of embryo-endometrium interactions**. New York: Plenum Press, 1994. p.17-32.
- DE PASQUALE, R.C.; RAGUSA, S.; CIRCOSTA, C.; FORESTIERI, A.M. Investigations on *Dieffenbachia amoena* Gentil. I. Endocrine effects and contraceptive activity. **J. Ethnopharmacol.**, v.12, n.3, p.293-303, 1984.
- DESAI, R.V.; SIRSI, M. The effect of *Abrus precatorius* on pregnancy of mice. **Current Science**, v.33, p.585-587, 1964 apud SINHA, R. Post-testicular antifertility effects of *Abrus precatorius* seed extract in albino rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.28, n.2, p.173-181, 1990.
- DESTA, B. Ethiopian traditional herbal drugs. Part III: Anti-fertility activity of 70 medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.**, v.44, n.3, p.129-209, 1994.
- DUKE, J.A. **Handbook of medicinal herbs**. Boca Raton: CRC Press, 1987. 677p.
- DUTTA, N.K.; MHASALKAR, M.Y.; FERNANDO, G.R. A study on the antifertility action of VIDR-2GD: a constituent isolated from the seeds of *Ensete superbum*, Cheesm, Musaceae (Banakadali). **Fert. Ster.**, v.21, n.3, p.247-252, 1970.

- EAST, J. The effect of certain preparations on the fertility of laboratory mammals. 1. *Polygonum hydropiper* L. **J. Endocrinol.**, v.12, n.4, p.252-260, 1955a.
- \_\_\_\_. The effect of certain plant preparations on the fertility of laboratory mammals. 2. *Psoralea corylifolia* L. **J. Endocrinol.**, v.12, n.4, p.261-266, 1955b.
- \_\_\_\_. The effect of certain preparations on the fertility of laboratory mammals. 3. *Capsella bursa-pastoris* L. **J. Endocrinol.**, v.12, n.4, p.267-272, 1955c.
- \_\_\_\_. The effect of certain plant preparations on the fertility of laboratory mammals. 4. *Sanguisorba officinalis* L. **J. Endocrinol.**, v.12, p.273-276, 1955d.
- ELUJOBA, A.A.; OLAGBENDE, S.O.; ADESINA, S.K. Anti-implantation activity of the fruit of *Lagenaria breviflora* Robert. **J. Ethnopharmacol.**, v.13, n.3, p.281-288, 1985.
- FAHIM, M.S.; WANG, M. Zinc acetate and lyophilized *Aloe barbadensis* as vaginal contraceptive. **Contraception**, v.53, n.6, p.231-236, 1996.
- FARNSWORTH, N.R.; BINGEL, A.S.; CORDELL, G.A.; CRANE, F.A.; FONG, H.H.S. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. **J. Pharm. Sci.**, v.64, n.4, p.535-598, 1975a.
- \_\_\_\_. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. **J. Pharm. Sci.**, v.64, n.4, p.717-754, 1975b.
- FERRÃO, S.K. **Descrição e caracterização de espécies de *Artemisia* L (Asteraceae) e seu uso como reguladora da fertilidade.** Trabalho de conclusão do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1997.
- FONSECA, A.C.; FITARELLI, D.B., MUNES, J.O.; VALIM, L.G.; TODESCHINI, M.F.; CAPELLARI, N.; RAFFIN, R.P.; SEIBT, R.T.; DALPRÁ, R.; GEORDIADIS, S. **Plantas abortivas.** Trabalho para a disciplina de Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- FUENTEFRÍA, A.M.; HAESER, A.S.; LUFT, A.P.; FERREIRA, G.C.; PEREZ, L.R.R.; SCHÜLLER, M.; BASTIANI, M.; WALTER, P.; HAMANAKA, T.D. **Plantas medicinais usadas popularmente na prática de aborto.** Trabalho para a disciplina Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- GANDHI, M.; LAL, R.; SANKARANARAYANAN, A.; SHARMA, P.L. Postcoital antifertility activity of *Ruta graveolens* in female rats and hamsters. **J. Ethnopharmacol.**, v. 34, n.1, p.49-59, 1991.
- GARG, S.K. Effect of *Curcuma longa* (rhizomes) on fertility in experimental animals. **Planta Medica**, v.26, n.3, p.225-227, 1974a.
- \_\_\_\_. Antifertility effect of oil from few indigenous plantas on female albino rats. **Planta Medica**, v.26, n.4, p.391-393, 1974b.
- \_\_\_\_. Antifertility effect of *Embelia ribes* and *Piper longum* in female rats. **Fitoterapia**, v.52, n.4, p.167-169, 1981.
- GEYER, A.B.; ZANETTI, E.; OLIVEIRA, E.D.; BOCK, H.; WAGNER, K.; BARALDO, M.P.M.; DEXHEIMER, J.C. **Plantas abortivas.** Trabalho para a

disciplina Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.

- GONÇALVES DE LIMA, O.; COELHO, J.S.B; WEIGERT, E.; D'ALBURQUEQUE, I.L.; LIMA, A.A; MORAES, E.S.A. Antimicrobial compounds from higher plants. XXXVI. Maytenin and pristimerin in the root cortex of *Maytenus ilicifolia* from Southern Brazil. **Rev. Inst. Antibiot.**, v.11, n.1, p.35-39, 1971.
- GUERRA, M.O.; ANDRADE, A.T.L. Contraceptive effect of native plants in rats. **Contraception**, v.18, n..2, p.191-197, 1978.
- GUERRA, M.O.; ARAÚJO, F.C.; PETERS, V.M.; ANDRADE, A.T.L. Aborto em ratas após administração de barbatimão (*Stryphnodendron pollyphyllum* M.). **Rev. Bras. Pesq. Méd. Biol.**, v.13, n.4-6, p.111-113, 1980.
- HARVARD UNIVERSITY. **Gray herbarium index**. Boston: G.K.Hall & Co., 1968.
- HILL, A.W. **Index kewensis**. Oxonii: E Prelo Clarendoniano, 1926. suppl.6. 222p.
- \_\_\_\_. **Index kewensis**. Oxonii: E Prelo Clarendoniano, 1947. suppl.10. 251p.
- HNATYSZYN, O.; ARENAS, P.; MORENO AZORERO, R.; RONDINA, R.V.D., COUSSIO, J.D. Estudio fitoquímico preliminar de plantas medicinales paraguayas. I. Plantas reguladoras de la fecundidad segun la medicina folklorica. **Rev. Soc. Cient.**, v.14, n.1/2, p.23-57, 1974.
- HOOKER, J.D.; JACKSON, B.D. **Index kewensis**. 1.ed. Oxford: Oxford University Press, 1895a. v.1. 1268p.
- \_\_\_\_. **Index kewensis**. 1.ed. Oxford: Oxford University Press, 1895b. v.2. 1299p.
- HUANG, A.B.; LIN, C.M.; HAMEL, E. Maytansine inhibits nucleotide binding at the exchangeable site of tubulin. **Bioch. Bioph. Res. Comm.**, v.128, n.3, p.1239-1246, 1985.
- ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; IKUTA, H.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; IITAKA, Y. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v.30, n.11, p.3713-3716, 1991.
- IZIGA, R.; GUTIÉRREZ, J.; PINO, J. Avances en el estudio del efecto “in vivo” de la ingesta “ad libitum” de *Uncaria tomentosa* “uña de gato” a cuatro dosis sobre el desarrollo de embriones preimplantacionales de raton de 72 h.p.c. In: **CONGRESO IBEROAMERICANO DE BIODIVERSIDAD Y ZOOLOGÍA DE VERTEBRADOS**, 8, Concepción, Chile, 1997. Libro de Resúmenes... p.146.
- JANBAZ, K.H.; GILANI, A.H. Evaluation of the protective potential of *Artemisia maritima* extract on acetaminofen and CCl<sub>4</sub> induced. **J. Ethnopharmacol.**, v.47, n.1, p.43-47, 1995.
- JOSHI, B.C.; KUMAR, S.; VERMA, O.P.; CHATTERJEE, S.N.; JACOB, D. Antifertility effect of cronically administered *Malvaviscus konzattii* flower extract on male albino mice. **Planta Medica**, v.41, n.3, p.274-280, 1981.

- KANJANAPOTHI, D.; SMITASIRI, Y.; PANTHONG, A.; TAESOTIKUL, T.; RATTANAPANONE, V. Postcoital antifertility effect of *Mentha arvensis*. **Contraception**, v. 24, n.5, p. 559-567, 1981.
- KHOLKUTE, S.D. Effect of *Hibiscus rosa-sinensis* on spermatogenesis and accessory reproductive organs in rats. **Planta Medica**, v.31, n.2, p.127-135, 1977.
- KHOLKUTE, S.D.; MUDGAL, V.; DESHPANDE, P.J. Screening of indigenous medicinal plants for antifertility potentiality. **Planta Medica**, v.29, n.2, p.151-155, 1976.
- KHOLKUTE, S.D.; MUDGAL, V.; UDUPA, K.N. Studies on the antifertility potentiality of *Hibiscus rosa-sinensis*. **Planta Medica**, v. 31, n.1, p.35-39, 1977.
- KHOLKUTE, S.D.; UDUPA, K.N. Effects of *Hibiscus rosa-sinensis* on pregnancy of rats. **Planta Medica**, v.29, n.4, p.321-329, 1976.
- KONG, Y.C.; LAU, C.P.; WAT, K.H.; NG., K.H.; BUT, P.P.H.; CHENG, K.F.; WATERMAN, P.G. Antifertility principle of *Ruta graveolens*. **Planta Medica**, v.55, n.2, p.176-178, 1989.
- KONG, Y.C.; NG, K.H.; WAT, K.H.; WONG, A.; SAXENA, I.F.; CHENG, K.F.; BUT, P.P.H.; CHANG, H.T. Yuehchukene, a novel anti-implantation indole alkaloid from *Murraya paniculata*. **Planta Medica**, v.39, n.4, p.304-307, 1985.
- KONG, Y.C.; XIE, J.X.; BUT, P.P.H. Fertility regulating agents from traditional chinese medicines. **J. Ethnopharmacol.**, v.15, n.1, p.1-44, 1986.
- KOROLKOVAS, A.; CUNHA, B.C. de A.; FRANÇA, F.F.A.C. de; FERREIRA, E.I. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- KUBITZKI, K. **The families and genera of vascular plants**. 1.ed. Berlin: Springer-Verlag, 1990. V.1. 404p.
- LEMONICA, I.P.; ALVARENGA, C.M.D. Abortive and teratogenic effect of *Acanthospermum hispidum* D.C. and *Cajanus cajan* (L.) Millps. in pregnant rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.43, n.1, p.39-44, 1994.
- LEMONICA, I.P.; MACEDO, A.M.R.B. Abortive and/or embryofetotoxic effect of *Cinnamomum zeylanicum* leaf extracts in pregnant rats. **Fitoterapia**, v.65, n.5, p.431-434, 1994.
- MANDICH, L.; BITTNER, M.; SILVA, M.; BARROS, C. Phytochemical screening of medicinal plants studies of flavonoids. **Rev. Latinoam. Quím.**, v.15, n.2, p.80-82, 1984.
- MARTÍNEZ CROVETTO, R. Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en nordeste argentino. **America Indigena**, v.47, n.2, p.279-293, 1987.
- MONTANARI, T. **Efeito de *Achillea millefolium* L. e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss sobre a espermatogênese de camundongo como modelo experimental**. Tese de Mestrado, UNICAMP, Campinas, 1994.
- MONTANARI, T.; CARVALHO, J.E.; DOLDER, H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss on spermatogenesis. **Contraception**, v.57, n.5, p.335-339, 1998.

- MUNSHI, S.R.; SHETYE, T.A.; NAIR, R.K. Antifertility activity of three indigenous plant preparations. **Planta Medica**, v.31, n.1, p.73-75, 1977.
- NATH, D.; SETHI, N.; SINGH, R.K.; JAIN, A.K. Commonly used Indian abortifacient plants with special reference to their teratologic effects in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.36, n.2, p.147-154, 1992.
- NORONHA, H. **Contribuição para o estudo das artemísias medicinais introduzidas no Brasil.** Tese apresentada para concorrer ao cargo de professor catedrático, UFRJ, Rio de Janeiro, 1949.
- OAKBERG, E.F. A description of spermiogenesis in the mouse and its use in analysis of the cycle of the seminiferous epithelium and germ cell renewal. **Am. J. Anat.**, v.99, p.391-409, 1956.
- OJEWOLE, J.A.O.; ELUJOBA, A.A. Preliminary investigation of the oxytocic action of an aqueous extract of *Lagenaria breviflora* fruit. **Int. J. Crude Drug Res.**, v.20, n.4, p.157-163, 1982.
- OLIVEIRA, A.; MACHADO, A.P.; BASSANI, E.; MARQUES, F.; TESSER, G.; HORN, J.F.; BASTIANI, M.; VERÇOSA, N.S.; SERRANO, N. **Plantas abortivas.** Trabalho para a disciplina Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- OLIVEIRA, M.G.M.; MONTEIRO, M.G.; MACAÚBAS, C.; BARBOSA, V.P.; CARLNI, E.A. Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol.**, v.34, n.1, p.29-41, 1991.
- PAGES, N.; FOURNIER, G.; CHAMORRO, G.; SALAZAR, M.; PARIS, M.; BOUDENE, C. Teratological evaluation of *Juniperus sabina* essential oil in mice. **Planta Medica**, v.55, n.2, p.144-146, 1989.
- PIYACHATURAWAT, P.; GLINSUKON, T.; PEUGVICHIA, P. Postcoital antifertility effect of piperine. **Contraception**, v.26, n.6, p.625-633, 1982.
- PIYACHATURAWAT, P.; GLINSUKON, T.; CHANJARUNEE, A. Antifertility effect of *Citrus hystrix* D.C. **J. Ethnopharmacol.**, v.13, n.1, p.105-110, 1985.
- PLANAS, G.M.; KUC, J. Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana*. **Science**, v.162, n.3857, p.1007, 1968.
- PLUNKETT, E.R.; NOBLE, R.L. **Endocrinology**, v.49, p.1, 1951 apud EAST, J. The effect of certain plant preparations on the female of laboratory mammals. 1. *Polygonum hydopiper* L. **J. Endocrinol.**, v.12, n.4, p.252-260, 1955.
- PRAKASH, A.O.; SAXENA, V.; SHUKLA, S.; MATHUR, R. Contraceptive potency of *Pueraria tuberosa* D.C. and its hormonal status. **Acta Eur. Fertil.**, v.16, n.1, p.59-65, 1985.
- PRAKASH, A.O.; TEWARI, R.K.; MATHUR, R. Non-hormonal post-coital contraceptive action of neem oil in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.23, n.1, p.53-59, 1988.

- RAO, P.N.; FREIREICH, E.J.; SMITH, M.L.; LOO, T.L. Cell cycle phase-specific cytotoxicity of the antitumor agent maytansine. **Cancer Res.**, v.39, n.8, p.3152-3158, 1979.
- RAO, V.S.N.; MENEZES, A.M.S.; GADELHA, M.G.T. Antifertility screening of some indigenous plants of Brazil. **Fitoterapia**, v.59, n.1, p.17-20, 1988.
- RAO, V.S.N.; SILVA, J.C.R. Efeitos dos extratos de plantas com ação antiinflamatória na ovoimplantação em ratos. In: **SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**, 11, João Pessoa, 1990. Resumos... p.4.26.
- REOLON, A.; CORNÉLIO, A.R.; PADILHA, C.D.; BRAGANHOL, E.; CRUZ, L.; FURINI, L.M.; ZIMMERMANN, L.M.; GOULARTE, M.; PIENIZ, R.; LUKOKI, S.L. **Plantas abortivas e contraceptivas**. Trabalho para a disciplina Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- RODRIGUES, J.F.; FERRO, E.A.V. Morphological changes in the vaginal epithelium during the oestrous cycle of *Calomys callosus* (Rodentia, Cricetidae). **Rev. Brasil. Biol.**, v.58, n.3, p.527-539, 1998.
- RUBIN, B.L.; DORFMAN, A.S.; BLACK, L.; DORFMAN, R.I. Bioassay of estrogens using the mouse uterine response. **Endocrinology**, v.49, n.4, p.429-439, 1951.
- SAKSENA, S.K.; CHANG, M.C.; LAU, I.F. Termination of pregnancy in rabbit and mouse by trichosanthin. **Contraception**, v.20, n.4, p. 367-376, 1979.
- SALEWSKI, E. Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. **Arch. Exp. Path. Pharm.**, v.247, p.367, 1964.
- SALVI, C.R. **Utilização de plantas como método contraceptivo e/ou na indução de aborto**. Trabalho para a disciplina de Anatomia e Embriologia do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, 1998.
- SANTANA, C.F.; ASFORA, J.J.; COTIAS, C.T. Primeiras observações sobre o emprego de maitenina em pacientes cancerosos. **Rev. Inst. Antibiot.**, v.11, n.2, p.37-49, 1971.
- SCHNEID, E.S.; OBELAR, E.; COLARES, M.I.T.; RODEGHERI, V.J.; BIZZOTTO, J.H.; BATTASTINI, A.M.; BAISCH, A.L.M.; DE ALMEIDA, T.R.V.; SILVA, F.A.; SILVA, E.S. Effects of *Piper* sp. extract on pregnancy in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.21, n.1, p.111-113, 1988.
- SETH, S.D.; JOHRI, N.; SUNDARAM, K.R. Antispermatic effect of *Ocimum sanctum*. **Indian J. Exp. Biol.**, v.19, n.10, p.975-976, 1981.
- SHORR, E. A new technic for staining vaginal smears: III, a differential stain. **Science**, v.94, n.2449, p.545-546, 1941.
- SIEBER, S.M.; WHANG-PENG, J.; BOTKIN, C.; KNUTSEN, T. Teratogenic and cytogenetic effects of some plant-derived antitumor agents (vincristine, colchicine, maytansine, VP-16-213 and VM-26) in mice. **Teratology**, v.18, n.1, p.31-48, 1978.

- SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. 4.ed. Porto Alegre: Ed. da Universidade/UFRGS, 1995. 173p.
- SINGH, M.M.; GUPTA, D.N.; WADHWA, V.; JAIN, G.K.; KHANNA, N.M.; KAMBOJ, V.P. Contraceptive efficacy and hormonal profile of ferujol: a new coumarin from *Ferula jaeschkeana*. **Planta Medica**, v.39, n.3, p.268-270, 1985.
- SINGH, Y.N.; IKAHIHIFO, T.; PANUVE, M.; SLATTER, C. Folk medicine in Tonga. A study on the use of herbal medicines for obstetric and gynaecological conditions and disorders. **J. Ethnopharmacol.**, v.12, n.3, p.305-329, 1984.
- SINHA, R. Post-testicular antifertility effects of *Abrus precatorius* seed extract in albino rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.28, n.2, p.173-181, 1990.
- SOUZA-FORMIGONI, M.L.O.; OLIVEIRA, M.G.M.; MONTEIRO, M.G.; da SILVEIRA-FILHO, N.G.; BRAZ, S.; CARLINI, E.A. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol.**, v.34, n.1, p.21-27, 1991.
- TAYLOR, G. **Index kewensis**. Oxonii: E Prelo Clarendoniano, 1959. suppl.12. 157p.
- THAIN, R.I. **Aust. J. Sci.**, v.29, p.220, 1966 apud BHARGAVA, S.K. Antifertility agents from plants. **Fitoterapia**, v.59, n.3, p.163-177, 1988.
- THISELTON-DYER, W.T. **Index kewensis**. Oxonii: E Prelo Clarendoniano, 1904. suppl.2. 204p.
- THIBAUT, C.; LEVASSEUR, M.-C.; HUNTER, R.H.F. **Reproduction in mammals and man**. 1.ed. Paris: Ellipses, 1993. p.594-595; p.602-603.
- TRYON, R.M.; TRYON, A.F. **Ferns and allied plants with special reference to tropical America**. 1.ed. New York: Springer-Verlag, 1982. 857p.
- UPADHYAY, S.N.; KAUSHIC, C.; TALWAR, G.P. Antifertility effects of neem (*Azadirachta indica*) oil by single intrauterine administration: a novel method for contraception. **Proc.R.Soc.Lond.B.**, v.242, n.1305, p.175-179, 1990.
- VALNET, D.J. **Phytothérapie traitement des maladies par les plantes**. Paris: Librairie Maloie, 1975.
- VARGAS, V.M.F.; GUIDOBONO, R.R.; HENRIQUES, J.A.P. Genotoxicity of plant extracts. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.86, suppl.2, p.67-70, 1991.
- VESSAL, M.; MEHRANI, H.A.; OMRANI, G.H. Effects of an aqueous extract of *Physalis alkekengi* fruit on estrus cycle, reproduction and uterine creatine kinase BB-isozyme in rat. **J. Ethnopharmacol.**, v.34, n.1, p.69-78, 1991.
- VOHORA, S.B. et al. **Indian J. Med. Res.**, v.57, p.893, 1969 apud SETH, S.D.; JOHRI, N.; SUNDARAM, K.R. Antispermatic effect of *Ocimum sanctum*. **Indian J. Exp. Biol.**, v.19, n.10, p.975-976, 1981.
- VOHORA, S.B.; KHAN, M.S.Y.; AFAQ, S.H. **Indian J. Pharm.**, v.35, p.100, 1973 apud BHARGAVA, S.K. Antifertility agents from plants. **Fitoterapia**, v.59, n.3, p.163-177, 1988.

- WADHWA, V.; SING, M.M.; GUPTA, D.N.; SING, C.; KAMBOJ, V.P. Contraceptive and hormonal properties of *Achyranthes aspera* in rats and hamsters. **Planta Medica**, v.40, n.3, p.231-233, 1986.
- WALLER, D.P.; MARTIN, A.; OSHIMA, Y.; FONG, H.H. Studies on zoapatle. V. Correlation between in vitro uterine and in vivo pregnancy interruption effects in guinea pigs. **Contraception**, v.35, n.2, p.147-153, 1987.
- WENIGER, B.; HAAG-BERRURIER, M.; ANTON, R. Plants of Haiti used as antifertility agents. **J. Ethnopharmacol.**, v.6, n.1, p.67-84, 1982.
- WOLPERT-DeFILIPPES, M.K.; BONO, V.H., Jr.; DION, R.L.; JOHNS, D.G. Initial studies on maytansine-induced metaphase arrest in L1210 murine leukemia cells. **Biochem. Pharmacol.**, v.24, n.18, p.1735-1738, 1975.
- WYLLIE, A.H.; KERR, J.F.R.; CURRIE, A.R. Cell death: the significance of apoptosis. **Int. Rev. Cytol.**, v.68, p.251-305, 1980.
- XING, Z.; LINZHI, Z.; SHUMIN, L.; JIREN, Y. Studies on the antifertility effect of *Andrographis paniculata*. 1. An in vitro study on the hormones production of human trophoblast tissue. **Acta Zool. Sin.**, v.31, n.1, p.52-58, 1985.