

CARLOS GRAÇA

**DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICA DO XAROPE DE GUACO
(*Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker) EM ROEDORES**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Consuelo
Andrade Marques

CURITIBA
2004

Cada pássaro alça seu vôo.....
Porém,
uma andorinha só não faz verão!

Autor desconhecido

AGRADECIMENTOS

À Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba e, em especial, aos colegas do Laboratório Municipal de Curitiba que realizaram os testes laboratoriais.

Ao Instituto de Tecnologia do Paraná que forneceu os animais.

Aos professores e técnicos dos Departamentos de Farmácia e Farmacologia da UFPR pela acolhida nos seus laboratórios e colaboração neste trabalho.

Aos colegas que participaram das várias etapas do trabalho.

À Cristina e Cristiane pela ajuda e pelo convívio alegre, divertido e amável durante a fase de tratamento e coleta de dados dos animais. Amizade que será sempre lembrada.

À Mara, minha esposa, e a Simone, minha filha, pela profunda tolerância, compressão, incentivo e desculpas pela minha ausência.

Aos professores Roberto e Consuelo pelos os imensos esforços para viabilização recursos necessários para este trabalho, pelas recomendações, incentivos e respeito pela minha capacidade produtiva.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------|
| LISTA DE QUADROS..... | ix |
| LISTA DE FIGURAS..... | ix |
| LISTA DE TABELAS..... | xix |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | xxiii |
| RESUMO..... | xxiv |
| ABSTRACT..... | xxv |
| 1 - INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 - OBJETIVOS..... | 4 |
| 3 - REVISÃO DE LITERATURA..... | 5 |
| 3.1 - Sinónimas do Guaco e enquadramento taxonômico da <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip. Ex Baker..... | 5 |
| 3.2 - Descrição macroscópica da <i>M. laevigata</i> | 6 |
| 3.3 - Descrição microscópica <i>M. laevigata</i> | 6 |
| 3.3.1 - Anatomia da folha..... | 6 |
| 3.3.2 - Anatomia do capítulo floral..... | 8 |
| 3.3.3 - Anatomia do fruto..... | 10 |
| 3.4 - Diferenciação morfológica entre <i>M. glomerata</i> e <i>M. laevigata</i> | 10 |
| 3.5 - Fitogeografia..... | 12 |
| 3.6 - Ecologia..... | 14 |
| 3.7 - Parte usada..... | 15 |
| 3.8 - Composição química..... | 15 |
| 3.9 - Teor de cumarina..... | 17 |
| 3.10 - Estudo biotecnológico..... | 21 |
| 3.11 - Ação farmacológica..... | 22 |
| 3.11.1 - Atividade antiedematogênica e atividade antiinflamatória..... | 22 |
| 3.11.2 - Atividade broncodilatadora..... | 23 |
| 3.11.3 - Atividade antialérgica..... | 24 |
| 3.11.4 - Atividade antimicrobiana..... | 24 |
| 3.11.5 - Atividade antiulcerogênica..... | 24 |
| 3.11.6 - Atividade antinociceptiva..... | 25 |

| | |
|---|----|
| 3.12 - Emprego terapêutico..... | 26 |
| 3.12.1 - Popular..... | 26 |
| 3.12.2 - Indicação com evidência pré-clínica..... | 26 |
| 3.13 - Posologia..... | 26 |
| 3.14 - Toxicologia..... | 27 |
| 4 - MATERIAL E MÉTODOS..... | 29 |
| 4.1 - Material biológico..... | 29 |
| 4.2 - Material botânico..... | 29 |
| 4.3 - Material laboratorial..... | 30 |
| 4.3.1 - Material cirúrgico e de laboratório..... | 30 |
| 4.3.2 - Equipamentos..... | 30 |
| 4.3.3 - Drogas, reagentes e soluções..... | 30 |
| 4.4 - Controle de qualidade do material botânico - <i>M. laevigata</i> | 31 |
| 4.5 - Obtenção do extrato hidroalcoólico de <i>M. laevigata</i> | 32 |
| 4.6 - Controle de qualidade do extrato hidroalcoólico de <i>M. laevigata</i> | 32 |
| 4.7 - Obtenção do extrato liofilizado de <i>M. laevigata</i> | 32 |
| 4.8 - Produção dos xaropes e soluções com diferentes concentrações de cumarina..... | 33 |
| 4.9 - Teste de atividade geral (Hipocrático), toxicidade oral aguda e dose letal mediana (DL ₅₀) | 33 |
| 4.10 - Determinação da toxicidade oral pré-clínica sub-crônica e crônica..... | 34 |
| 4.11 - Determinações laboratoriais..... | 35 |
| 4.11.1 - Coleta de sangue..... | 35 |
| 4.11.2 - Determinações hematológicas..... | 35 |
| 4.11.2.1 - Tempo de coagulação sangüínea..... | 35 |
| 4.11.2.2 - Hemograma..... | 36 |
| 4.11.3 - Determinações bioquímicas e eletrolíticas..... | 36 |
| 4.12 - Avaliação macroscópica, análise microscópica e pesagem de órgãos | 37 |
| 4.13 - Análise estatística..... | 38 |
| 5 - RESULTADOS..... | 39 |
| 5.1 - Do controle de qualidade..... | 39 |
| 5.1.1 - Material botânico – folhas de <i>M. laevigata</i> | 39 |

| | |
|---|----|
| 5.1.2 - Do extrato hidroalcoólico de <i>M. laevigata</i> | 42 |
| 5.1.3 - Do extrato liofilizado de <i>M. laevigata</i> | 42 |
| 5.1.4 - Do xarope de <i>M. laevigata</i> | 42 |
| 5.1.5 - Do extrato liofilizado de <i>M. laevigata</i> diluído em solução salina para administração via intraperitoneal - Determinação do pH..... | 42 |
| 5.2 - Teste de atividade geral, toxicidade aguda..... | 42 |
| 5.2.1 - Camundongos tratados por via oral..... | 42 |
| 5.2.2 - Camundongos tratados por via intraperitoneal..... | 43 |
| 5.2.3 - Ratos tratados por via oral..... | 44 |
| 5.2.4 - Ratos tratados por via intraperitoneal..... | 45 |
| 5.3 - Determinação da DL ₅₀ por via oral e Intraperitoneal..... | 47 |
| 5.4 – Massa corporal..... | 48 |
| 5.5 Valores de referências..... | 52 |
| 5.6 - Determinações hematológicas..... | 53 |
| 5.6.1 -Tempo de coagulação sangüínea (TCS)..... | 53 |
| 5.6.2 - Hemograma..... | 54 |
| 5.6.2.1 - Efeito da <i>M. laevigata</i> sobre a série eritrocitária de ratos..... | 54 |
| 5.6.2.2 - Efeito da <i>M. laevigata</i> sobre a série leucocitária de ratos..... | 61 |
| 5.6.2.3 - Efeito da <i>M. laevigata</i> sobre o número de plaquetas de ratos..... | 68 |
| 5.7 - Determinações bioquímicas e eletrolíticas séricas..... | 69 |
| 5.7.1 - Provas de função hepática..... | 69 |
| 5.7.1.1 - Proteínas totais..... | 69 |
| 5.7.1.2 - Albumina..... | 70 |
| 5.7.1.3 - Colinesterase..... | 72 |
| 5.7.1.4 - Triglicerídeos, colesterol e HDL-colesterol (Lipídios)..... | 73 |
| 5.7.1.5 - Bilirrubina total..... | 76 |
| 5.7.1.6 - Bilirrubina direta e gama-glutamilttransferase..... | 78 |
| 5.7.1.7 - Fosfatase alcalina..... | 78 |
| 5.7.1.8 - Aspartato aminotransferase (AST)..... | 79 |
| 5.7.1.9 - Alanina aminotransferase (ALT)..... | 81 |
| 5.7.2 - Provas de função pancreática..... | 82 |
| 5.7.2.1 - Amilase..... | 82 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 5.7.2.2 - Glicose..... | 83 |
| 5.7.3 - Provas de função renal..... | 85 |
| 5.7.3.1 - Ácido úrico..... | 85 |
| 5.7.3.2 - Uréia..... | 87 |
| 5.7.3.3 - Creatinina..... | 88 |
| 5.7.3.4 - Sódio..... | 89 |
| 5.7.3.5 - Potássio..... | 91 |
| 5.8 - Avaliação macroscópica..... | 92 |
| 5.8.1 – Massa relativa do fígado..... | 92 |
| 5.8.2 – Massa relativa dos rins..... | 95 |
| 5.9 - Avaliação microscópica..... | 99 |
| 6 - DISCUSSÃO..... | 100 |
| 7 - CONCLUSÕES..... | 108 |
| 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 109 |
| ANEXOS..... | 117 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 01 – Enquadramento taxonômico botânico de <i>M. laevigata</i> | 5 |
| QUADRO 02 - Comparação da morfologia externa da <i>M. laevigata</i> e da <i>M. glomerata</i> | 13 |
| QUADRO 03 - Comparação da anatomia da folha das <i>M. laevigata</i> e <i>M. glomerata</i> | 14 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 01 – Vista da inflorescência e folha da <i>M. laevigata</i> | 7 |
| FIGURA 02 – Vista da secção transversal da lâmina foliar da <i>M. laevigata</i> em aumento de 10 x..... | 7 |
| FIGURA 03 – Secção transversal da nervura central da folha de <i>M. laevigata</i> em 10 x..... | 7 |
| FIGURA 04 – Vista adaxial e abaxial das <i>M. glomerata</i> e <i>M. laevigata</i> | 11 |
| FIGURA 05 – Parênquima paliádico da <i>M. glomerata</i> e da <i>M. laevigata</i> | 11 |
| FIGURA 06 – Estruturas das substâncias químicas mais freqüentes isoladas nas folhas de <i>M. laevigata</i> e <i>M. glomerata</i> | 16 |
| FIGURA 07 –Material estranho presente no material botânico proveniente do CPQBA/UNICAMP..... | 39 |
| FIGURA 08 - CCD dos extratos fluidos de <i>M. glomerata</i> e <i>M. laevigata</i> | 41 |
| FIGURA 09 – Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143,4, 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8) e dos veículos água e xarope (vo); salina (ip), sobre o ganho de massa relativa em camundongos após 14 dias da administração de uma única dose no 1º dia. Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais..... | 48 |
| FIGURA 10 – Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8) e dos veículos água e xarope (vo); salina (ip), sobre o ganho de massa corporal relativa em ratos após 14 dias da administração de uma única dose no 1º dia. Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais..... | 50 |
| FIGURA 11 – Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143.4; 286,8 e 478) e dos veículos água e xarope, sobre o ganho de massa corporal relativo em ratos após dose única repetida diariamente durante 28 dias e 30 dias após a suspensão dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais..... | 51 |
| FIGURA 12 – Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143.4; 286,8 e 478) e dos veículos água e xarope, sobre o ganho de massa corporal relativa em ratos após dose | |

| | | |
|-------------|---|----|
| | única repetida diariamente durante 90 dias 30 dias após a suspensão dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais..... | 52 |
| FIGURA 13 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o tempo de coagulação sangüínea de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do tempo de coagulação sangüínea de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 53 |
| FIGURA 14 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o nº de eritrócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do nº de eritrócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 55 |
| FIGURA 15 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a concentração sérica de hemoglobina de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da concentração sérica hemoglobina de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 56 |
| FIGURA 16 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o hematócrito de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 | |

| | | |
|-------------|--|----|
| | <p>dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do hematócrito de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 58 |
| FIGURA 17 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o volume corpuscular médio (VCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do VCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 59 |
| FIGURA 18 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a hemoglobina corpuscular média (HCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do HCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 60 |
| FIGURA 19 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do CHCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 62 |
| FIGURA 20 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o nº total de leucócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose</p> | |

- repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do nº total de leucócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 63
- FIGURA 21 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual de linfócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual de linfócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 64
- FIGURA 22 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos neutrófilos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos neutrófilos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 65
- FIGURA 23 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos monócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos monócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 66
- FIGURA 24 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos eosinófilos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e

por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos eosinófilos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 67

- FIGURA 25 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número de plaquetas séricas de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número de plaquetas séricas de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 68
- FIGURA 26 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre as proteínas totais de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) das proteínas totais de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 70
- FIGURA 27 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a albumina sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da albumina sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 71
- FIGURA 28 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a colinesterase sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos

| | | |
|-------------|--|----|
| | (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da colinesterase sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 72 |
| FIGURA 29 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre os triglicerídeos séricos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) dos triglicerídeos séricos de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 74 |
| FIGURA 30 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o colesterol sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do colesterol sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 75 |
| FIGURA 31 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o HDL-colesterol de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do HDL-colesterol de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 76 |
| FIGURA 32 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a bilirrubina total de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da bilirrubina total de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | |

- inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da bilirrubina total de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 77
- FIGURA 33 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a fosfatase alcalina de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da fosfatase alcalina de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 79
- FIGURA 34 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a aspartato aminotransferase (AST) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da AST de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 80
- FIGURA 35 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a alanina aminotransferase (ALT) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da ALT de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 81
- FIGURA 36 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a amilase sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel

- inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da amilase sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 83
- FIGURA 37 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a glicose sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da glicose sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 84
- FIGURA 38 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o ácido úrico sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do ácido úrico de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 86
- FIGURA 39 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a uréia sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da uréia sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... 87
- FIGURA 40 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a creatinina sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel

| | | |
|-------------|--|----|
| | inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da creatinina sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 88 |
| FIGURA 41 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o sódio sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do sódio sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 90 |
| FIGURA 42 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o potássio sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do potássio sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água..... | 91 |
| FIGURA 43 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do fígado de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de camundongos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais..... | 93 |
| FIGURA 44 – | Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do fígado de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 | |

| | | |
|-------------|---|----|
| | <p>dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do fígado de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 94 |
| FIGURA 45 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de camundongos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais.....</p> | 95 |
| FIGURA 46 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim direito de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de ratos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais.....</p> | 96 |
| FIGURA 47 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 97 |
| FIGURA 48 – | <p>Efeito do guaco (<i>M. laevigata</i>) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas e machos tratados com água.....</p> | 98 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| TABELA 01 – Teor de cumarina nas partes da <i>M. glomerata</i> | 19 |
| TABELA 02 - Rendimento do material botânico <i>M. laevigata</i> procedente do CPQBA – UNICAMP..... | 40 |
| TABELA 03 - Análises microbiológicas das folhas de <i>M. laevigata</i> procedente do CPQBA-UNICAMP após rasura..... | 41 |
| TABELA 04 - Ganho de massa corporal relativa em camundongos no 7º dia após dose única de xarope de guaco (<i>Mikania laevigata</i>)..... | 118 |
| TABELA 05 - Ganho de massa corporal relativa em camundongos no 14º dia após dose única de xarope de guaco (<i>Mikania laevigata</i>)..... | 119 |
| TABELA 06 - Ganho de massa corporal em percentual em relação a massa corporal inicial dos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 120 |
| TABELA 07 – Valores de referência da colônia (tratados só com água)..... | 121 |
| TABELA 08 - Determinação do tempo de coagulação em s nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 122 |
| TABELA 09 - Contagem de eritrócitos em 10 ⁶ nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 123 |
| TABELA 10 - Dosagem da hemoglobina sérica em g/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 124 |
| TABELA 11 - Determinação do hematócrito em % nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 125 |
| TABELA 12 - Determinação do VCM em fl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 126 |
| TABELA 13 - Determinação do HCM em pg nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 127 |
| TABELA 14 - Determinação do CHCM em % nos ratos após administração em dose única e repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 128 |
| TABELA 15 – Nº de leucócitos em 10 ³ nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e | |

| | | |
|-----------|--|-----|
| | do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 129 |
| TABELA 16 | - Contagem dos linfócitos em % nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 130 |
| TABELA 17 | - Contagem dos neutrófilos em % nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 131 |
| TABELA 18 | - Contagem dos monócitos em % nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 132 |
| TABELA 19 | - Contagem dos eosinófilos em % nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 133 |
| TABELA 20 | - N° de plaquetas em 10 ³ nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 134 |
| TABELA 21 | - Proteínas totais séricas em g/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante por 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 135 |
| TABELA 22 | - Albumina sérica em g/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 136 |
| TABELA 23 | - Colinesterase sérica em U/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 137 |
| TABELA 24 | - Triglicérides séricos em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 138 |
| TABELA 25 | - Colesterol sérico em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 139 |
| TABELA 26 | - HDL-colesterol sérico em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 140 |
| TABELA 27 | - Bilirrubina total sérica em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas | |

| | | |
|-----------|--|-----|
| | doses de cumarina por mg/kg..... | 141 |
| TABELA 28 | - Fosfatase alcalina em U/l nos ratos após administração em dose única e repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 142 |
| TABELA 29 | - AST sérica em U/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 143 |
| TABELA 30 | - ALT sérica em U/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 144 |
| TABELA 31 | - Amilase sérica em U/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 145 |
| TABELA 32 | - Glicemia em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 146 |
| TABELA 33 | - Ácido úrico sérico em mg/dl nos ratos após administração em dose única e repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 147 |
| TABELA 34 | - Uréia sérica em mg/dl nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 148 |
| TABELA 35 | - Creatinina sérica em mg/dl nos ratos após administração em dose única e durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 149 |
| TABELA 36 | - Sódio sérico em mEq/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 150 |
| TABELA 37 | -Potássio sérico em mEq/l nos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 151 |
| TABELA 38 | - Massa relativa do fígado dos camundongos após dose única de xarope de guaco (<i>Mikania laevigata</i>)..... | 152 |
| TABELA 39 | - Massa do fígado em percentual dos ratos após administração em dose única e repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 153 |
| TABELA 40 | - Massa relativa do rim esquerdo dos camundongos após dose única de xarope de guaco (<i>Mikania laevigata</i>)..... | 154 |

| | |
|---|-----|
| TABELA 41 - Massa relativa do rim direito dos camundongos após dose única de xarope de guaco (<i>Mikania laevigata</i>)..... | 155 |
| TABELA 42 – Massa relativa do rim esquerdo em percentual ao peso corporal dos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 156 |
| TABELA 43 – Massa relativa do rim direito em percentual ao peso corporal dos ratos após administração em dose única e dose repetida durante 28 e 90 dias do xarope (via oral) e do extrato (via intraperitoneal) de <i>M. laevigata</i> (guaco) nas doses de cumarina por mg/kg..... | 157 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| CCD | - Cromatografia em camada delgada |
| CG - EM | - Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa |
| CLAE | - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| CPQBA | - Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas |
| DL ₅₀ | - Dose Letal 50 |
| EHA | - Extrato Hidroalcoólico |
| <i>et al.</i> | - <i>Et alli</i> = e colaboradores |
| °GL | - Graus Lusac |
| HDL | - Lipoproteína de Alta Densidade |
| ip | - Via intraperitoneal |
| LDL | - Lipoproteína de Baixa Densidade |
| mEq | - miliequivalente |
| MHz | - Mega Hertz |
| n | - Número |
| MIC | - Concentração mínima inibitória |
| OECD | - Organization for Economic Co-operation and Development |
| OMS | - Organização Mundial para Saúde |
| PAF | - Fator de Agregação de Plaquetas |
| PM | - Peso molecular |
| po | - Via oral |
| PVC | - Cloreto de polivinil |
| RDC | - Resolução Deliberativa Colegiada |
| SP | - São Paulo |
| UEC | - Universidade Estadual de Campinas |
| UNICAMP | - Universidade Estadual de Campinas |
| UNESP | - Universidade Estadual de São Paulo |
| UV | - Ultra violeta |
| VCS | Volumetria, condutividade e laser |
| vo | - Via oral |
| v | - Volume |
| WHO | -World Health Organization = Organização Mundial da Saúde |

RESUMO

A denominação de guaco no Brasil é utilizada para várias espécies do gênero *Mikania*. A espécie *Mikania glomerata* Spreng. consta na 1ª Farmacopéia Brasileira (1926), porém na comercialização é muito comum a presença de outras espécies, sendo a mais comum delas é a *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex. Baker. Estas duas espécies apresentam inúmeras semelhanças, quanto a morfologia interna e externa, distribuição geográfica, habitat, composição química e ações farmacológicas. Nos trabalhos mais recentes a *Mikania laevigata* tem demonstrado possuir o teor de cumarina maior e as ações farmacológicas mais intensas, sendo considerada uma sucedânea da *Mikania glomerata*. A cumarina é a substância química majoritária e existe uma relação com as ações farmacológicas, por isso, a cumarina tem sido usada como marcador químico nas apresentações farmacêuticas. O objetivo deste trabalho foi determinar a toxicidade pré-clínica do xarope de guaco a partir da *Mikania laevigata* em roedores.

No teste de toxicidade pré-clínica aguda a determinação da DL₅₀ do xarope de *M. laevigata* (vo), em camundongos e em ratos (ambos sexos) foi superior a 478,02 mg/kg de cumarina, que corresponde a 10 g/kg do extrato liofilizado. A DL₅₀ determinada para a solução de *M. laevigata* administrada, por via ip, em camundongos (ambos sexos) foi de 43,18 mg/kg de cumarina. Em ratos fêmeas a DL₅₀ determinada para a solução de *M. laevigata* foi de 26,18 mg/kg de cumarina e em ratos machos foi de 46,15 mg/kg de cumarina. A administração de uma dose única (vo) de xarope de *M. laevigata* (143,4; 286,8 e 478 mg/kg de cumarina) e da solução de *M. laevigata* (14,3 e 47,3 mg/kg de cumarina), por via ip, não produziram alterações nas dosagens hematológicas e bioquímicas realizadas após 14 dias, indicando a ausência de toxicidade do guaco (*M. laevigata*) sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica (em ratos machos e fêmeas).

Os tratamentos com dose única repetida diariamente por vo (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina do xarope de *M. laevigata*), durante 28 dias (sub-crônico) e durante 90 dias (crônico) não produziram nenhuma evidência de toxicidade sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica de ratos machos e fêmeas.

ABSTRACT

In Brazil the denomination Guaco is used to refer to several species of Mikania. Although the specie *Mikania glomerata* Spreng appeared in the 1st Brazilian Pharmacopoeia (1926). The more commonly commercialised is the *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex. Baker. However, these show both species show countless similarities regarding to their internal and external morphology, geographical distribution, chemical composition and pharmacological action. In more recent studies was demonstrated that *Mikania laevigata* contains a higher level of coumarin, a compound with intense pharmacological activity. Coumarin is the major chemical substance found in *Mikania laevigata* and there is a relationship between it and the pharmacological actions of this plant. For this reason it has been used as a chemical marker in pharmaceutical presentations. The purpose of this research was to determine the preclinical toxicity of guaco syrup using *Mikania laevigata* in rodents.

In acute preclinical testing of toxicity, LD₅₀ levels in *M. laevigata* syrup administered orally in mice and rats (males and females) presented coumarin at more than 478.02 mg/kg, which corresponds to 10 g/kg of lyophilised extract. LD₅₀ levels determined for *M. laevigata* solution administered intraperitoneally in mice (of both sexes) presented coumarin at 43.18 mg/kg. The LD₅₀ of *M. laevigata* solution revealed coumarin at 26.18 mg/kg and 46.15 mg/kg in female and male rats, respectively. Oral administration of a single dose of *M. laevigata* syrup (143.4; 286.8 and 478 mg/kg of coumarin) and intraperitoneal administration of *M. laevigata* solution (14.3 and 47.3 mg/kg of coumarin) did not produce alterations in the haematological and biochemical parameters evaluated even after 14 days of treatment indicating the absence of toxicity in guaco (*M. laevigata*) in hepatic, renal, pancreatic, and haematological functions.

Repeated single daily oral doses (3.5; 7 and 14 mg/kg of coumarin in *M. laevigata* syrup), for 28 days (sub-chronic) and for 90 days (chronic) did not produce any evidence of toxicity in hepatic, renal, pancreatic or haematological functions of both male and female rats.

1 - INTRODUÇÃO

Durante a sua evolução, o homem aprendeu a utilizar os recursos disponíveis da natureza. Sempre recorreu às plantas para atender suas necessidades, utilizou-as para vários fins, um deles é o seu emprego medicinal. Os registros descobertos de civilizações anteriores, alguns datados de milênios, falam de sua medicina e de seus remédios, grande parte desses medicamentos é originária de plantas.

A planta denominada de guaco pelos brasileiros é um legado da cultura indígena que atravessou os tempos (LUCAS, 1942). A cultura transmitida através da palavra trouxe os conhecimentos da utilização desta planta. Nossa contribuição se faz através do registro dos testes realizados, dos resultados obtidos, da padronização dos medicamentos desenvolvidos, da segurança do uso desses medicamentos e das avaliações da sua eficácia em relação a outros medicamentos utilizados atualmente.

O guaco corresponde a várias espécies do gênero *Mikania* Willdenow, pertencentes à secção *Globosae* Robinson (OLIVEIRA *et al.* 1994) que habitam os diversos microclimas do Brasil. A folha da espécie *Mikania glomerata* Sprengel (*M. glomerata*) foi oficializada na 1ª Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1929) como droga vegetal a ser utilizada. A sua indicação na época era para tratar a asma, a bronquite, as doenças pulmonares crônicas, para acalmar a tosse e para tratar o reumatismo. Nas regiões rurais também era usada como antiofídica. Em 1991, a ação broncodilatadora foi demonstrada no trabalho realizado por NEVES e SÁ.

Apesar da oficialização desta espécie, Oliveira e colaboradores (1986; 1994) observaram que nem sempre encontravam só folha de *Mikania glomerata* nos produtos comercializados. Encontravam as partes aéreas: folhas, caules e até as inflorescências. Dentre as espécies encontradas, a *Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker (*M. laevigata*), conhecida como guaco-do-mato era a mais presente. Os ervanários baseavam-se na morfologia externa para reconhecer as plantas. Isto levou a erros, pois as duas espécies têm a morfologia externa e interna assemelhadas. As substâncias químicas majoritárias isoladas das duas espécies são as mesmas. Então, concluíram que a *M. laevigata* é a sucedânea do guaco oficial.

Devido à ação broncodilatadora do guaco, a sua principal indicação é para o tratamento da asma. A asma é conceituada como a obstrução reversível das vias aéreas respiratórias devido a um estado inflamatório, que apresenta uma hiperresponsividade a estímulos tanto químicos quanto físicos, resultando em uma broncoconstrição imediata ou tardia (GOODMANN, 1996). Também é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas na qual muitas células desempenham papel fundamental, em particular os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais. Em indivíduos susceptíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de sibilos, dispnéia, opressão torácica e tosse, principalmente à noite ou cedo pela manhã. Estes episódios são geralmente associados com a obstrução do fluxo aéreo, porém é variável e freqüentemente reversível tanto espontaneamente, quanto com o tratamento. A inflamação causa um aumento na hiperreatividade brônquica a uma variedade de estímulos. O aspecto central da asma sob ponto de vista fisiológico, é a hiperreatividade brônquica a estímulos como a histamina ou a metacolina relacionada com a resposta dos pacientes sem asma (CASTRO & CASTRO, 1999).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000), entre 100 a 150 milhões de pessoas no mundo apresentam asma e este número está aumentando. A asma é a causa de morte em mais de 180 mil pessoas por ano. Na Suíça, 8% da população sofre de asma enquanto que este percentual era somente de 2% há 25 - 30 anos atrás. Na Europa Ocidental, como um todo, a asma duplicou em 10 anos. Na Alemanha estima-se ter uma população de quatro milhões de asmáticos. No Japão existem em torno de 3 milhões de asmáticos, dos quais 7% são de asma severa e 30% são de asma moderada. Na Austrália, uma em cada seis crianças abaixo de 16 anos é afetada pela asma. No Brasil a prevalência dos sintomas de asma em crianças varia entre 20 a 30%. Embora amplamente evitável, a asma tende a ocorrer em epidemias e afetar pessoas jovens. O dano humano e econômico associada a esta doença é severo. Nos EUA, os custos anuais com os cuidados de asma, diretos e indiretos, excedem US\$ 6 bilhões. Os britânicos gastam cerca de US\$ 1,8 bilhões no sistema de saúde para tratar a asma. Na Austrália, os custos médicos diretos e indiretos associados com asma alcançam quase US\$ 460 milhões.

Quase todos os serviços públicos municipais ou estaduais do Brasil que implantaram um programa de fitoterapia nos últimos anos, incluíram o guaco no seu

memento fitoterápico. Esta opção medicamentosa para o tratamento das afecções respiratórias une o saber popular, com grande aceitação do uso do guaco, e o fácil acesso de obtenção desta planta no nosso meio, a um custo econômico pequeno. No entanto, a utilização do guaco não está baseada na demonstração de sua eficácia e sua segurança (respaldo científico). Além disto, estão sendo comercializadas diversas apresentações farmacêuticas a base de guaco buscando atender a crescente demanda da população. Os trabalhos publicados sobre o guaco relatam apenas estudos pré-clínicos preliminares e não existem estudos que avaliem sua toxicidade pré-clínica com doses repetidas, a toxicologia clínica ou a farmacologia clínica nas suas quatro fases.

Este trabalho tem como proposta a determinação da toxicidade pré-clínica do xarope de guaco em roedores, obtido com as folhas secas da *M. laevigata*, cumprindo um dos quesitos exigidos pela RDC nº 17 (ANVISA, 2000) para a obtenção de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Este estudo fará parte da validação do guaco, buscando transformar a utilização do guaco baseada na fitoterapia popular empírica, em uma fitoterapia racional baseada em resultados científicos. Com os futuros estudos de toxicidade clínica e de eficiência clínica, o extrato de guaco e/ou suas frações poderão ser incorporados definitivamente ao arsenal terapêutico médico oficial contemporâneo.

2 - OBJETIVOS

2.1 - Geral

- Determinar a toxicidade pré-clínica do xarope de guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker) em camundongos e ratos.

2.2 - Específicos

- Obter a droga vegetal e confirmar a sua correta identificação botânica.
- Produzir o extrato hidroalcoólico e o xarope do guaco (*M. laevigata*) padronizado com o teor de cumarina determinado.
- Determinar a dose letal mediana (DL₅₀) do extrato hidroalcoólico do guaco (*M. laevigata*) em camundongos e ratos.
- Determinar a toxicidade aguda do xarope de guaco (*M. laevigata*) em camundongos e ratos.
- Determinar a toxicidade subcrônica e crônica do xarope de guaco (*M. laevigata*) em ratos.

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - Sinonímias do guaco e enquadramento taxonômico da *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker

A planta conhecida pelo nome de guaco corresponde a diferentes espécies do gênero *Mikania* Willdenow, pertencentes à secção Globosae Robinson da família Asteraceae (OLIVEIRA *et al.*, 1994). Algumas espécies do gênero são: *M. congesta* DC, *M. microlepis* Baker, *M. hatschbachii* G. Barroso, *M. glomerata* Sprengel, *M. confertissima* Schultz Bip ex Baker, *M. smilacina* DC, *M. laevigata* Schultz Bip. ex Baker, *M. hookeriana* DC (OLIVEIRA *et al.*, 1994), *M. cordifolia* Willd, *M. scandens* Willd, *M. officinalis* Mart., *M. opifera* D.C., *M. guaco* Willd (NEVES e SÁ, 1991), *M. amara* Willd., *M. cornifolia* G. (LUCAS, 1942). A espécie *M. hatschbachii* G. Barroso está na lista da flora brasileira ameaçada de extinção (BDT, 2003).

A *Mikania glomerata* Spreng. (*M. glomerata*) tem outros nomes populares além do guaco, como: coração de Jesus, guaco-liso, guaco cheiroso, cipó-caatinga, erva de cobra (NEVES e SÁ, 1991) e uaco (OLIVEIRA *et al.*, 1985). Na Argentina, no Uruguai e no Paraguai é denominado de bejuco (OLIVEIRA *et al.*, 1985). A *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (*M. laevigata*) também é conhecida como guaco-domato (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

O QUADRO 01 apresenta o enquadramento taxonômico da *M. laevigata* de acordo com os sistemas de Engler (JOLY, 1998) e de Cronquist (CRONQUIST, 1988).

QUADRO 01 – Enquadramento taxonômico botânico de *M. laevigata*

| Sistema | Cronquist | Engler |
|-----------|--|--|
| Divisão | Magnoliophyta | Angiosperma (Anthophyta) |
| Classe | Magnoliopsida | Dicotyledoneae |
| Subclasse | Asteridae | Sympetaleae (Gamopetalae) |
| Ordem | Asterales | Campanulales (Synandreae) |
| Família | Asteraceae | Compositae |
| Gênero | <i>Mikania</i> | <i>Mikania</i> |
| Espécie | <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip. ex Baker | <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip. ex Baker |

3.2 - Descrição macroscópica da *M. laevigata*

A *M. laevigata* (FIGURA 01) é uma planta de porte subarborescente e de hábito trepadora volúvel. Seu caule é cilíndrico lenhoso, de coloração castanha acinzentada nas partes mais antiga e verde clara nas partes próximas às pontas.

As folhas apresentam disposição oposta, são pecioladas, possuem contorno oval, ápice acuminado, base obtusa, arredondada ou subcordiforme e margem inteira. São trinervadas na base, com as nervuras impressas na face ventral e saliente na face dorsal. Apresentam consistência coriácea e medem 10 a 15 cm de comprimento por 6 a 8 cm de largura.

Os capítulos apresentam-se reunidos em glomérulos dispostos em inflorescências espiciformes congestas. As flores apresentam tubo curto e limbo provido de cinco lacínias triangulares. São do tipo infundibuliformes e medem cerca de 5 mm de comprimento sendo que o limbo mede 4 mm e o tubo 1 mm. A bractéola possui forma linear e mede cerca de 5 mm de comprimento. As brácteas, em conjunto formam o involúcro, são naviculares, com ápice obtuso e base dilatada e concrecida entre si, pondo em evidência a presença de saliências.

O aquênio, pentangular, subcilíndrico, mede cerca de 3 a 4 mm e é provido de pappus cujas cerdas apresentam coloração rosada, medindo, por sua vez, cerca de 4 mm de comprimento (OLIVEIRA *et al.*, 1994).

3.3 - Descrição microscópica *M. laevigata*

3.3.1 - Anatomia da folha

Secções transversais das folhas, ao nível do terço médio inferior, apresentam as seguintes estruturas (FIGURA 02):

a - Epiderme superior formada por células de tamanho variado, quase sempre de contorno retangular alongado ao sentido periclinal. A cutícula que recobre suas células apresenta-se lisa e mediamente fina. Nota-se, logo abaixo da epiderme, outra camada celular não clorofilada com células de tamanho maior que as da camada anterior (OLIVEIRA *et al.*, 1994).

b - Mesofilo com estrutura heterogênea e assimétrica. O parênquima paliádico é constituído, geralmente, de três fileiras de células cujo comprimento não ultrapassa três vezes a largura. O parênquima lacunoso é constituído de oito a doze



FIGURA 01 – Vista da inflorescência e folha da *M. laevigata*.



FIGURA 02 – Vista da secção transversal da lâmina foliar da *M. laevigata* em aumento de 10 X.

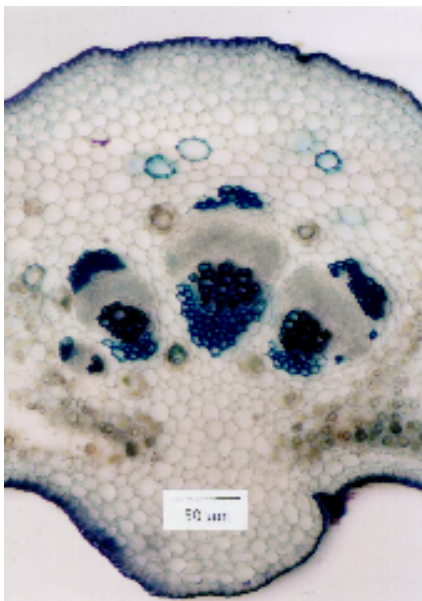


FIGURA 03 – Secção transversal da nervura central da folha de *M. laevigata* em 10 X.

camadas celulares. Feixes vasculares, do tipo colateral, podem ser observados nesta região, quase sempre relacionados com canais secretores. Braquiescleritos podem ser observados no parênquima fundamental que envolve a nervura mediana e nervuras secundárias mais calibrosas (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

c - Tanto a epiderme inferior como a epiderme superior vista de face apresentam células providas de paredes sinuosas e espessadas. Estômatos ocorrem, exclusivamente, na epiderme inferior e são envolvidas por três células paraestomatais. Tricomas glandulares curvos estão encravados nas epidermes (OLIVEIRA *et al.*, 1994).

d - Nervura mediana em secções transversais é biconvexa (FIGURA 03). As epidermes são constituídas de células de contorno aproximadamente retangular alongadas no sentido radial. Estas células são recobertas por cutícula espessa e lisa. As regiões colenquimáticas, localizadas logo abaixo das epidermes, são providas de poucas fileiras de células, com espessamentos celulósicos nos cantos. O parênquima fundamental é bem desenvolvido, sendo constituído de células de contorno isodiamétrico, providas de paredes finas e que deixam entre si espaços celulares do tipo meato. Este tecido envolve três feixes vasculares do tipo colateral dispostos em arco e protegidos por grupo de fibras, tanto do lado do floema como do lado do xilema. Canais secretores relacionados com a região floemática podem ser observados (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

3.3.2 - Anatomia do capítulo floral

Cada capítulo de *M. laevigata* é constituído de quatro floretas tubulosas protegidas por bráctea delicada de forma navicular. O conjunto, por sua vez, está relacionado com uma bractéola. As brácteas protetoras das floretas apresentam-se soldadas em parte basais.

Nas secções transversais de uma bráctea protetora da floreta efetuada acima da região de concrecência, revelam as seguintes estruturas: epiderme externa constituída de células de contorno arredondados alongados no sentido radial ou no sentido tangencial. Sobre esta epiderme, na região apical da bráctea, pode-se observar a presença de tricomas glandulares providos de pedicelos bi a policelulares e de glândulas unicelulares; parênquima fundamental constituído de cerca de doze

camadas celulares, na região mediana inferior da bráctea. Sete feixes vasculares delicados, relacionados com canais secretores, podem ser observados na região mais interna da estrutura; epiderme constituída de células de tamanhos semelhantes às descritas para epiderme externa.

As floretas apresentam corola que, quando cortada transversalmente, são constituídas de epiderme providas de células de contorno arredondado e recobertas por cutícula fina. A região do parênquima fundamental é pouco desenvolvida e envolve feixes vasculares delicados do tipo colateral.

A epiderme que recobre a região das lacínias da flor possui tricomas bisseriados típicos da família *Compositae* e tricomas glandulares de pedicelo unisseriado encimado por glândula unicelular.

O papo é constituído geralmente por trinta cerdas, e estas são formadas de células que, quando vistas de face, são alongadas e as suas extremidades se projetam para fora em forma de pontas. Secções transversais da cerda mostram que elas são constituídas de seis a oito células de contorno arredondado.

O androceu consta de cinco estames unidos pelas anteras formando um tubo. Cada estame apresenta antera ligeiramente caudada e com conectivo lanceolado. A epiderme que recobre a ponta de uma região do conectivo tem células alongadas e pouco sinuosas. Na teca, vista de face, observa-se os espessamentos da parede da camada mecânica.

Os grãos de pólen apresentam exina finamente espinhosa e possuem três poros de germinação.

O gineceu apresenta estigma bifido dotado de papilas curtas. O estilete é glabro e, em secção transversal, nota-se epiderme constituída de células de contorno aproximadamente retangular. A parte interna é ocupada por parênquima que envolve um feixe vascular delicado e que se bifurca na região do estigma.

O ovário é ínfero com dois carpelos e um lóculo. Possui um disco nectarífero constituído de células delicadas com citoplasma denso e núcleo volumoso localizado ao redor do ponto onde se insere o estilete. A parede ovariana possui várias camadas de células, podendo possuir, externamente, tricomas glandulares bisseriados de tipo das compostas e tricoma de pedicelo unisseriado bi a policelular encimado por glândula unicelular. A parede ovariana possui grupos de células

mucilaginosas. O ovário, em secção transversal, apresenta-se pentanguloso possuindo na região dos ângulos um feixe vascular (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

3.3.3 - Anatomia do fruto

Em secção transversal, o fruto apresenta contorno obtuso-pentangular e as seguintes estruturas: epiderme constituída de células de contorno aproximadamente retangular, alongadas no sentido anticlinal, recoberta por cutícula espessa; região parenquimática externa constituída de quatro a oito fileiras de células de contorno aproximadamente isodiamétrico, deixando entre si espaços do tipo meato; região esclerenquimática constituída de uma única fileira celular provida de células de parede lignificada e contorno poligonal; região parenquimática interna é constituída de cinco a dez fileiras celulares com células de tamanhos menores do que as células da região parenquimática externa. A região parenquimática interna apresenta espaços intercelulares dos tipos lacuna e câmara; feixes vasculares do tipo colateral podem ser observados nos ângulos da estrutura, envolvidos pela região parenquimática externa (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

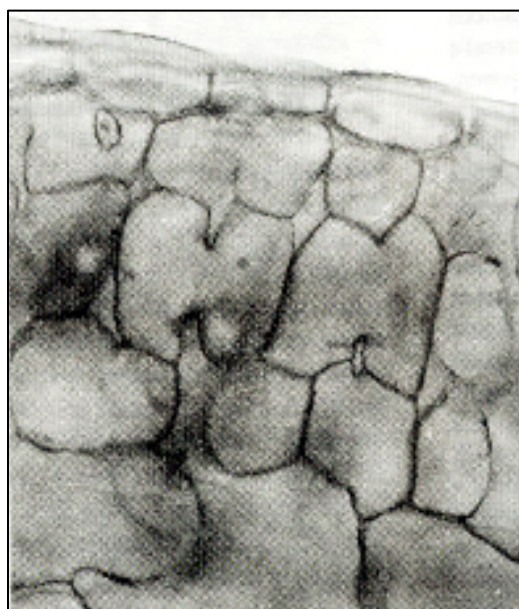
3.4 - Diferenciação morfológica entre *M. glomerata* e *M. laevigata*

Nos QUADROS 02 e 03 comparam, respectivamente, a morfologia externa e a anatomia das folhas das espécies *M. glomerata* e *M. laevigata*. As semelhanças encontradas entre as duas espécies são freqüentes, ficando difícil distingui-las.

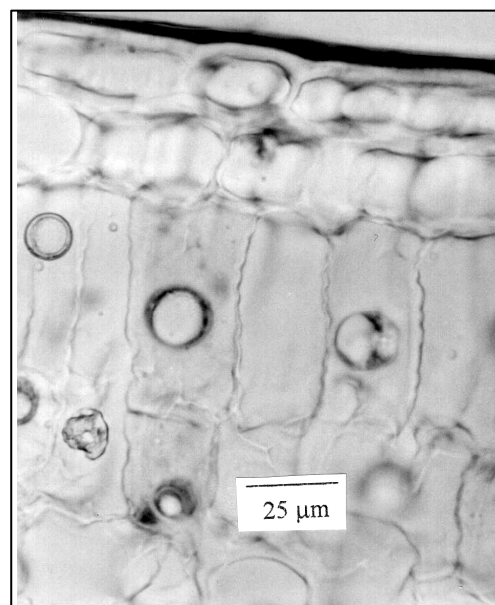
Segundo MORAES (1997), só estas duas espécies de *Mikania* é que apresentam capítulos sésseis e densamente aglomerados. Para diferencia-las têm que ser analisada a forma das folhas. Se as folhas são ovadas a deltóides, pronunciadamente lobadas, com base cordada ou às vezes truncada é *M. glomerata*. Se as folhas forem lanceoladas a estreitamente ovadas, às vezes levemente lobadas, base obtusa é *M. laevigata*.



FIGURA 04 – Vista adaxial e abaxial das *M. glomerata* e *M. laevigata* para diferencia-las. Acima à esquerda vista adaxial da *M. glomerata* e do lado direito é a vista abaxial. Em baixo à esquerda é a vista adaxial da *M. laevigata* e a direita é a vista abaxial, para diferenciação macroscópica.



FONTE: NEVES & SÁ, 1991.



FONTE: CARLOS GRAÇA, 2004

FIGURA 05 – Parênquima paliçádico da *M. glomerata* (esquerda) e da *M. laevigata* (direita) para diferenciação microscópica.

Outra diferença é a consistência foliar, porém com caráter mais subjetivo. Na *M. laevigata* é geralmente coriácea, ao passo que as folhas de *M. glomerata* são subcoriáceas (OLIVEIRA *et al.*, 1986). As folhas de *M. laevigata* apresentam-se biconvexas, diferindo neste aspecto daquelas de *M. glomerata* (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

Muitas vezes não temos as folhas inteiras e raramente temos as inflorescências, portanto é necessário termos a diferenciação microscópica. A *M. glomerata* apresenta uma fileira celular empaliçada na região da nervura mediana, que está ausente na *M. laevigata* (OLIVEIRA *et al.*, 1986). Mas a melhor diferenciação microscópica está na análise do parênquima paliçádico no mesofilo, FIGURA 05. O parênquima paliçádico da *M. glomerata* é constituído por duas fileiras de células freqüentemente lobadas e que emitem braços adquirindo formas características de H, Y ou V (NEVES e SÁ, 1991). Enquanto o parênquima paliçádico da *M. laevigata* é formado por três fileiras de células retangulares cujo comprimento não ultrapassa três vezes a largura (OLIVEIRA *et al.*, 1994). Essas características devem ser utilizadas para a diferenciação da droga vegetal do guaco.

3.5 - Fitogeografia

Segundo Barroso (1958); Cabrera & Klein, (1989) a *M. laevigata* é nativa da América do Sul. Cresce desde o estado de São Paulo até do Rio Grande do Sul (MAGALHÃES, in:MARTINEZ, 2002). Ocorre com freqüência na Serra do Mar (da Bahia à Santa Catarina), mesmo local em que ocorre a *M. glomerata* (OLIVEIRA *et al.*, 1986). Segundo D'Ávila (1910), Pio Corrêa (1952), Schultz (1975) e outros, a *M. laevigata* é mais abundante e utilizada no Rio Grande do Sul com o nome vulgar de guaco e a *M. glomerata* é rara neste Estado (SIMÕES *et al.*, 1995).

QUADRO 02 - Comparação da morfologia externa da *M. laevigata* e da *M. glomerata*

| | <i>Mikania glomerata</i> Sprengel | <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip ex Baker |
|--------------------|---|--|
| Porte | Subarbustivo | Subarbustivo |
| Hábito | Trepador volúvel | Trepador volúvel |
| Caule | Cilíndrico, bastante ramificado de superfície glabra, Quando seco apresenta fratura fibrosa e aspecto estriado, com estrias dispostas longitudinalmente | Cilíndrico lenhoso, quando seco, mostra-se estriado longitudinalmente |
| Coloração do caule | Quando jovem é verde clara, que passa aos poucos arroxeadada, passando finalmente a cinzento escuro nas partes suberificadas | Verde claro próximo às pontas e castanho acinzentado nas partes mais antigas |
| Disposição | Folhas opostas | Folhas opostas |
| Contorno da folha | Oval, freqüentemente trilobado ou simplesmente anguloso e mais raramente, pentanguloso. O ápice é acuminado, a base arredondada ou subcordiforme, a margem dos lobos aproximadamente lisa | Oval, com ápice acuminado, base obtusa, arredondada ou subcordiforme e a margem inteira |
| Nervuras da folha | Tri ou pentanervadas na base | Trinervadas na base, com nervuras impressas na face ventral e salientes na face dorsal |
| Consistência | A folha varia da consistência membranácea a coriácea | Folha coriácea |
| Tamanho do limbo | 8 a 15 cm de comprimento por 6 a 9 cm de largura e apresenta-se glabro | 10 a 15 cm de comprimento por 6 a 8 cm de largura |
| Pecíolo | De 3 a 7 cm de comprimento por até 0,5 cm de diâmetro na base. Possui forma quase cilíndrica e é ligeiramente canaletado apresentando com freqüência, a base torcida | - |
| Inflorescências | Ampla panícula tirsoide que alcança 30 cm de comprimento | Espiciformes congestas |
| Capítulos | Reunidos em glomérulos | Reunidos em glomérulos |
| Flores | Apresentam tubo e limbo provido de cinco lacínias triangulares | Apresentam tubo curto e limbo provido de cinco lacínias triangulares |
| Tipo da flor | Infundibuliformes | Infundibuliformes |
| Tamanho da flor | O limbo medindo 4 a 5 mm de comprimento e o tubo de 1,5 a 2 mm | Cerca de 5 mm de comprimento sendo que o limbo mede 4 mm e o tubo 1 mm |
| Bractéola | Forma linear universal e mede aproximadamente 2 mm de comprimento | Forma linear e mede cerca de 5 mm de comprimento |
| Brácteas | O involúcro é constituído de quatro brácteas, liguladas, ciliadas e ápice agudo e oblongo, base saliente e endurecida e concrecidas entre si | Em conjunto formam o involúcro, são naviculares de ápice obtuso e base dilatada e concrecida entre si, pondo em evidência a presença de saliências |
| Aquênio | Pentagonal, levemente piloso ou glabro e mede 3 mm de comprimento. O pappus mede geralmente 4 a 6 mm de comprimento e possui coloração variando do amarelo-palha à rosada | Pentagonal, subcilíndrico, mede cerca de 3 a 4 mm e é provido de pappus cujas cerdas apresentam coloração rosada, medindo, por sua vez, cerca de 4 mm de comprimento |

FONTE: OLIVEIRA *et al.*, 1985; OLIVEIRA *et al.*, 1986; OLIVEIRA *et al.*, 1994.

QUADRO 03 - Comparação da anatomia da folha das *M. laevigata* e *M. glomerata*

| | <i>Mikania glomerata</i> Sprengel | <i>Mikania laevigata</i> Schultz Bip ex Baker |
|----------------------|--|--|
| Epiderme superior | Formadas por células de contornos aproximadamente retangulares alongadas no sentido tangencial. As células da epiderme inferior são menores que as da epiderme superior. Logo abaixo da epiderme superior observa-se a presença de camada celular não clorofilada de tamanho semelhante ao da epiderme, à medida que afastamos da região da nervura principal a camada celular apresenta células menores podendo, inclusive faltar | Formada por células de tamanho variado quase sempre de contorno retangular alongado ao sentido periclinal. Nota-se logo abaixo da epiderme outra camada celular não clorofilada com células de tamanho maior que as da camada anterior |
| Mesófilo | Estrutura heterogênea e assimétrica | Estrutura heterogênea e assimétrica |
| Parênquima paliádico | Constituído por duas fileiras de células freqüentemente lobadas e que emitem braços adquirindo formas características de H, Y ou V | Formado geralmente por três fileiras de células retangulares cujo comprimento não ultrapassa três vezes a largura |
| Parênquima lacunoso | Constituído de 8 a 12 fileiras de células que emitem braços alongados, principalmente no sentido tangencial. Feixes vasculares delicados do tipo colateral sempre relacionados com o canal secretor podem ser observados no interior do mesófilo | Representado por 8 a 12 camadas celulares, as quais envolvem freqüentemente feixes vasculares do tipo colateral relacionado com canais secretores. Nesta região pode ser notadas a presença de branquiescleritos geralmente próximos aos feixes vasculares em maior número e evidência nas regiões de nervuras principais. Corresponde aproximadamente a dois terços do mesófilo |
| Células da epiderme | Quando vistas de face apresentam de contorno aproximadamente poligonal de paredes levemente sinuosas e umas tanto espessadas, mais acentuada na epiderme inferior do que a superior | Tanto da superior e da inferior vistas de face apresentam providas de paredes sinuosas e espessadas |
| Estômatos | Somente ocorrem na epiderme inferior e são providos de 3 a 5 células paraestomatais | Ocorrem, exclusivamente, na epiderme inferior e são envolvidas por três células paraestomatais |
| Pêlos | Glandulares curvos encravados em ambas as epidermes | Glandulares curvos e encravados nas epidermes |

FONTE: OLIVEIRA *et al.*, 1986; NEVES e SÁ, 1991; OLIVEIRA *et al.*, 1994.

3.6 - Ecologia

A *M. laevigata* é uma espécie nativa do continente sul-americano, habitando às margens das matas litorâneas, em condições de sombreamento parcial, nas encostas da Serra do Mar. Ocorre desde o estado de São Paulo até o Rio Grande do Sul. Na altitude de 0 a 800 metros, com o clima subtropical, quente e úmido, devendo-se evitar regiões de clima frio. Pode ser cultivado a pleno sol ou em sombreamento parcial. Ela é pouca exigente no tipo de solo, preferindo aqueles

argilo-arenosos ou argilosos, bem drenados e com elevado teor de matéria orgânica (MAGALHÃES, in: MARTINEZ, 2000)

A fenologia indica florescimento de agosto a novembro para *M. laevigata* e de agosto a dezembro para *M. glomerata*. O número cromossômico da *M. laevigata* é de $2n=38$ e de $2n=36$ para *M. glomerata*. Estas espécies são muito próximas, sendo muito vezes confundidas, devido a variação na forma das folhas e o odor característico da cumarina (BARROSO, 1958; OLIVEIRA, 1983; RITTER *et al.*, 1992; in: LIMA *et al.*, 2003b).

No cultivo em campo a *M. laevigata* apresentou maior tolerância ao frio do que *M. glomerata* (LIMA *et al.*, 2003a).

3.7 - Parte usada

A 1ª Farmacopéia do Brasil (SILVA, 1929), oficializou como parte usada as folhas da *M. glomerata*. Entretanto, a droga comercializada compõe-se das partes aéreas do vegetal acompanhadas ou não de órgãos reprodutivos (OLIVEIRA *et al.*, 1987). A *M. laevigata* é a espécie que mais freqüentemente aparece em substituição a *M. glomerata* (OLIVEIRA *et al.*, 1986).

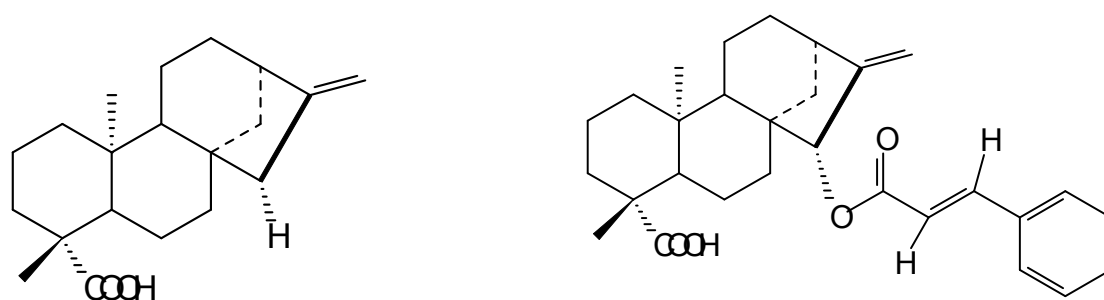
3.8 - Composição química

Através de reações genéricas de identificação de substâncias ativas, constatou-se a presença das seguintes classes de substâncias na *Mikania glomerata* e *Mikania laevigata*: saponinas, óleo essencial, composto de natureza fenólica e esteróides. Os testes realizados para flavonóides, antraderivados e glicósidos cardioativos deram resultados negativos (OLIVEIRA *et al.*, 1984).

A *M. laevigata* possui em sua composição ácido caurenóico ¹, ácido cinamoil grandiflórico ², estigmasterol ³ e cumarina ⁴ (OLIVEIRA *et al.*, 1984; OLIVEIRA *et al.*, 1985; OLIVEIRA *et al.*, 1994). Por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM) além da cumarina de peso molecular (PM) de 146 foi identificada a diidrocumarina ⁵ (C₉H₆O) com PM de 148 (BIGHETTI, 1999).

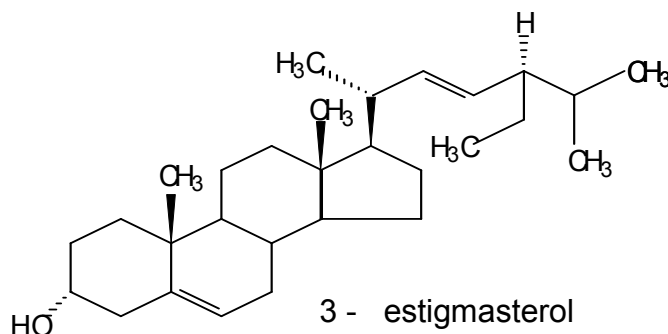
Em diversos estudos fitoquímicos das folhas da *Mikania glomerata* foram isolados as seguintes substâncias: como substância majoritária a cumarina (LUCAS, 1942; OLIVEIRA *et al.*, 1984; OLIVEIRA *et al.*, 1994; SANTOS *et al.*, 1996; VILEGAS *et al.*, 1997; VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999; FIERRO *et al.*, 1999, FRANCHI, 2000;

SOARES de MOURA *et al.*, 2002,), ácido caurenóico (OLIVEIRA *et al.*, 1994; SANTOS *et al.*, 1996, SOARES de MOURA *et al.*, 2002,), ácido cinamoilgrandiflórico (OLIVEIRA *et al.*, 1984; OLIVEIRA *et al.*, 1994); estigmasterol (OLIVEIRA *et al.*, 1984; OLIVEIRA *et al.*, 1994; VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), ácido isobutiriloxi caurenóico (SANTOS *et al.*, 1996; VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), lupeol (SANTOS *et al.*, 1996; VILEGAS *et al.*, 1997), ácido caurenóico metil éster isômeros, ácido 11-metilbutanóico, acetato de lupeol, diterpeno tipo caureno (VILEGAS *et al.*, 1997),

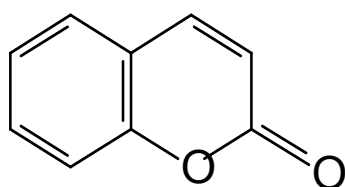


1 - ácido caurenóico

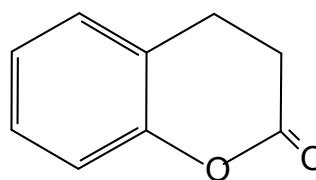
2 - ácido cinamoilgrandiflórico



3 - estigmasterol



4 - cumarina



5 - diidrocumarina

FIGURA 06 – Estruturas das substâncias químicas mais frequentemente isoladas nas folhas de *M. laevigata* e *M. glomerata*.

dihidrocumarina, etil-hexadecanoato, fitol, etil linoleato, traços de compostos apresentando a estrutura do ácido caurenóico (FIERRO *et al.*, 1999; SOARES de MOURA *et al.*, 2002), ácido *trans-o*-hidroxicinâmico (FIERRO *et al.*, 1999; VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), ácido palmítico (FIERRO *et al.*, 1999); β -sistosterol (VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), ácido hexadecanóico, 1-etoxi-1-feniletanol, 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído, ácido cumárico, caurenol (SOARES de MOURA *et al.*, 2002), ácido 2-acetil-*trans*-cinâmico, 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzaldeido, também conhecido por siringaldeído (FRANCHI, 2000).

Nos caules da *M. glomerata* foi isolado friedelina; ácido caurenóico; ácido *ent*-beyer-15(16)-en-19-oico; ácido *ent*-15 β -benzoiloxicaur-16(17)-en-19-oico; ácido grandiflórico e ácido hidroxicaurenóico (VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999).

No óleo essencial obtido de plantas frescas de *M. glomerata*, com auxílio do aparelho de Clevenger, obteve-se um rendimento de 0,07% e identificando como componente majoritário, o espatulenol, na percentagem de 23,7% (FARIAS *et al.*, 1998). Já a *M. laevigata* apresentou um rendimento de 0,65%, identificando o germacreno D, o β -cariofileno e o biciclogermacreno, na percentagem de 29,8%, 20,9%, 13,4% respectivamente (SUYENAGA *et al.*, 1996).

3.9 - Teor de cumarina

Em 1993, Leite *et al.*, fizeram um estudo farmacológico comparativo entre os extratos de *M. glomerata*, *Justicia pectoralis* Jacq (anador) e *Torresea cearensis* Fr. All (cumarú). Todas elas apresentam cumarina em suas composições químicas. Também soluções de cumarina, em diferentes concentrações, foram utilizadas no estudo comparando os resultados com os extratos das plantas. Todos os extratos e a solução de cumarina provocaram broncodilatação em traquéia isolada de cobaia de forma dose-dependente. Os resultados obtidos sugerem que a cumarina pode ser, em parte, a substância responsável pela ação observada com os extratos das três plantas estudadas.

Os testes de atividades da cumarina isolada do extrato bruto obtido da folhas secas e moídas de *M. laevigata* demonstraram que é uma das substâncias ativas responsáveis pela atividade antiulcerogênica (BIGHETTI, 1999). Em outro estudo, REHDER *et al.*, (2001) avaliando a ação antiulcerogênica demonstrou que as frações isentas de cumarina de *M. glomerata* e *M. laevigata* não reduziram o índice

de lesões ulcerativas (ILU) com significância estatística enquanto as frações ricas em cumarina destas plantas reduziram o ILU significativamente.

Segundo SOARES de MOURA *et al.* (2002), provavelmente, a cumarina tenha um papel muito importante no efeito relaxante da *M. glomerata* na musculatura lisa respiratória. A potência (DE₅₀) da solução de cumarina, na preparação de traquéia de cobaia contraída com íons potássio, foi de 3,6 µg/ml. Mas a concentração de cumarina encontrada no extrato que produziu o mesmo efeito (DE₅₀) foi de aproximadamente de 1,9 µg/ml. Este resultado sugere que provavelmente outras substâncias ativas não-cumarínicas contribuíram na atividade broncodilatadora da *M. glomerata*.

O teor de cumarina é muito variável, depende da espécie usada, do processo de secagem, da parte usada da planta, da idade da planta, da fotoperiodicidade incidente no cultivo, da época do ano da colheita desta planta, do tempo de estocagem da apresentação farmacêutica, da forma de preparo do extrato através da relação droga e solvente, do processo de extração, do tipo de solvente empregado e dos processos para concentração.

No Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da UNICAMP, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), constatou-se que nas plantas frescas o teor médio de cumarina foi de 1,30% para a *M. laevigata* e de 0,0082% para a *M. glomerata*. Nas plantas secas, houve uma redução de 50% deste teor. Os teores presentes nos extratos de plantas secas foram de 2,88% para a *M. laevigata* e de 0,033% para a *M. glomerata* (FAPESP, 2002; MAGALHÃES, in: MARTINEZ, 2000). O teor de cumarina dos extratos hidroalcoólicos (70:30%) preparados com a planta fresca foi de 1,12%, esse valor foi significativamente superior ao encontrado quando foi utilizado a planta secada em estufa (45°C por 1 dia), nesse caso o teor de cumarina foi de 0,69% (REHDER *et al.*, 1998). Cabral (2001) também relata que a *M. glomerata* fresca contém um teor de cumarina maior do que a sua forma seca (CABRAL *et al.*, 2001).

Segundo Pereira (1997, in: CASTRO, 2002), a cumarina está presente em todos os órgãos da *M. glomerata*, no entanto as concentrações são diferentes, TABELA 01. Também existe variação no teor de cumarina em folhas de diferentes idades, as folhas jovens apresentaram 2,75 vezes mais cumarina do que as folhas adultas (PEREIRA, 1997; in: CASTRO, 2002).

TABELA 01 – TEOR DE CUMARINA NAS PARTES DA *M. glomerata*

| PARTE DA PLANTA | CUMARINA EM mg/g DE MASSA SECA |
|-----------------|--------------------------------|
| Folhas | 5,20 |
| Folhas jovens | 5,91 |
| Folhas adultas | 2,15 |
| Flores | 1,04 |
| Caules | 1,05 |
| Raízes | 0,11 |

FONTE: PEREIRA, 1997; *in*: CASTRO, 2002.

Castro (2002) dividiu as partes aéreas da *M. glomerata* em três, região superior, mediana e basal. As folhas (6,95 mg/g) e caules (3,70 mg/g) colhidos da região superior apresentaram maior teor do que os colhidos da região mediana (4,23 e 1,29 mg/g, respectivamente) e da região basal (2,97 e 1,22 mg/g, respectivamente) (CASTRO, 2002).

O nível de 30% de sombreamento da luz solar é mais favorável ao desenvolvimento da *M. glomerata*. As estacas de *M. glomerata* cultivadas por 60 dias em estufa e por mais 100 dias em pleno sol, apresentaram o dobro do teor de cumarina nas folhas do que nas folhas das plantas adultas (aproximadamente 26 meses) cultivadas nas mesmas condições de radiação solar. Quanto aos diferentes fotoperíodos estudados, o período de 16 horas de luz demonstrou ser o mais favorável ao desenvolvimento das plantas. Quanto ao teor da cumarina nas folhas essa exposição foi a que produziu o maior teor. A fotoperiodicidade não influi na quantidade de óleo essencial. A estrutura química dos metabólicos presentes, caracterizadas por espectrometria de infravermelho, não foi modificada pelos níveis de sombreamento e nos diversos fotoperíodos (CASTRO, 2002).

O teor de cumarina da *M laevigata* colhida em março, abril, maio e junho de 1998 foi respectivamente de 0,98, 1,08, 0,80, e 0,76 % (REHDER *et al.*, 1998). Recomenda-se fazer duas colheitas por ano, uma em meados da primavera e a outra no início do outono, colhetando junto folhas e ramos. Embora não se tenha verificado diferenças no teor de cumarina de amostras coletadas de manhã ou de tarde (REHDER *et al.*, 1998), recomenda-se a colheita no período da manhã para possibilitar o processamento do material durante o dia (MAGALHÃES, *in*:

MARTINEZ, 2000). Para *M. glomerata* também a colheita realizada nos meses de janeiro e fevereiro foi obtido um teor maior de cumarina do que nos outros meses. Com aumento da altitude dos locais de cultivo no Estado do Rio de Janeiro ocorreu o aumento da quantidade de cumarina nesta espécie (CABRAL *et al.*, 2001).

Na determinação das melhores condições de estocagem das folhas de *M. glomerata*, utilizou-se como marcador, o teor de cumarina dosado por CLAE. No primeiro mês de estocagem, a concentração de cumarina foi de 1,38 mg/ml na planta inteira, de 2,29 mg/ml na planta moída e de 2,58 mg/ml na tintura a 10% extraída com álcool a 70°GL. Estes resultados sugerem que a melhor forma de estocar a droga é transformá-la em tintura. Pelos resultados obtidos no doseamento da cumarina durante 5 meses, a droga, nas formas de planta inteira ou moída, devem ser estocadas no máximo por um período de 3 meses (LOPES *et al.*, 1998). Segundo OSÓRIO (2002), o extrato fluído e a tintura têm a validade de dois anos.

A determinação de cumarina no xarope de *M. glomerata* preparado com a tintura a 80°C mostrou teores de cumarina mais elevados (51,4 µg/ml) do que aqueles encontrados no xarope preparado a frio (26,1 µg/ml). O prazo de validade do xarope foi determinado através de análises periódicas da concentração deste marcador. Na curva de concentração desta substância ativa foi evidenciada uma queda pronunciada entre o primeiro e segundo mês. Do terceiro mês até o quinto mês o teor de cumarina se manteve relativamente estável (ALMEIDA *et al.*, 1998).

O extrato fluído de *M. glomerata* preparado de acordo com a primeira Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1929) forneceu um resíduo seco médio de 15% e a dosagem média de cumarina determinada foi de 7,25 mg/ml. Para dosar a cumarina foi utilizado o método espectroscópico em aparelho Shimadzu UV 1601, sendo realizada uma curva de calibração com solução de cumarina padrão em metanol 80% (v/v). O comprimento de onda utilizado foi 275,4 nm para leitura das amostras e da cumarina padrão. No xarope produzido com 10% deste extrato fluído, esperava-se obter uma concentração de cumarina de 0,725 mg/ml, porém foi obtido 0,385 mg/ml, o que sugere ter ocorrido uma perda de cumarina durante o processo de elaboração do xarope (SANTOS *et al.*, 1998).

Em 1999, Celeghini obteve em extrato fluído de referência de *M. glomerata*, produzido de acordo com a primeira edição da Farmacopéia Brasileira (com material

proveniente da UNESP – Botucatu, SP) a concentração de cumarina foi de 561,99 µg/ml ± 21,30 de desvio padrão.(CELEGHINI, 1999).

TONIN *et al.* (2002) obtiveram os melhores resultados da extração de cumarina com folhas de *M. laevigata* para o uso fitoterápico através da relação de solventes de 1:1 etanol/água. A melhor relação massa de planta por volume de solvente é de 1:10, ocorrendo mudança de perfil cromatográfico quando se compara o extrato de planta fresca e de seca. Os extratos feitos com planta fresca mostraram um melhor rendimento (TONIN *et al.* 2002).

O aquecimento contribui para o aumento da concentração de cumarina nos extratos de *M. laevigata*. Também os extratos das folhas coletadas no verão, produzidos com etanol 70% à quente, forneceram cerca de 25% a mais de cumarina que as amostra análogas percoladas a frio (BIAVATTI *et al.*, 2002). Para *M. glomerata* as soluções extrativas preparadas à temperatura ambiente, por percolação, apresentaram maiores teores de cumarina do que a solução preparada por extração em refluxo, independente do líquido extrator utilizado, mistura hidroetanólica ou etanol (ABOY, 1999).

Cabral (2001) comparou a concentração de cumarina após extração com etanol e solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% (p/v) da *M. glomerata*. Os resultados encontrados foram similares. A possibilidade de usar uma solução aquosa básica como solvente extrator, com alta seletividade e relativamente alto rendimento no processo de extração, reduz o custo ecológico do procedimento, e demonstra a validade dessa nova metodologia (CABRAL *et al.*, 2001)

A extração etanólica de *M. glomerata* apresentou um teor de cumarina maior do que a extração hidroalcoólica e a extração hidroalcoólica apresentou o teor de resíduo seco maior do que a extração etanólica. A obtenção de liofilizados a partir das soluções extrativas etanólicas não foi viável, mesmo após diluição das soluções com água. Já os liofilizados, obtidos a partir das soluções hidroetanólicas, apresentaram boas características tecnológicas e não tiveram perda no teor de cumarina presente durante o processo de concentração por rotaevaporador seguido de liofilização (ABOY, 1999).

3.10 - Estudo biotecnológico

O estudo fitoquímico da cultura de células de *Mikania glomerata* visando a

produção de substâncias químicas produzidas por esta espécie, permitiu o isolamento de mistura de esteróides - campesterol, estigmasterol e β -sitosterol e da cumarina, não tendo sido isolados os diterpenos derivados do ácido caurenóico (SANTOS, *et al.*, 1999).

3.11 - Ação farmacológica

Em 1993, LEITE *et al.* realizaram estudos *in vivo* e *in vitro* e identificaram as ações: antiinflamatória, antiespasmódica e broncodilatadora da *M. glomerata*, de maneira dependente da dose. A solução de cumarina também foi analisada e apresentou comportamento semelhante ao da *M. glomerata*.

3.11.1 - Atividade antiedematogênica e atividade antiinflamatória

Os extratos fluídos de *M. glomerata* e de *M. laevigata*, preparados conforme o método “A” da Farmacopéia Brasileira primeira edição (SILVA, 1929), foram utilizados na dosagem de 5 ml/kg no experimento de edema de pata induzido pela carragenina em rato. A inibição máxima do edema obtido com a *M. laevigata* foi de 65,9% e com a *M. glomerata* foi de 75,4%. O efeito inibitório, neste modelo animal, das duas *Mikania* sobre o edema de pata foi ligeiramente menor do que o efeito produzido pela fenilbutazona (100 mg/kg, vo) (OLIVEIRA *et al.*, 1985b)

Quando o extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* preparado a quente (álcool p.a. diluído com água destilada (1:1) como solvente) foi administrado por via oral (vo) e via intraperitoneal (ip) na dosagem de 200 mg/kg, a redução do edema de pata induzido por carragenina em rato foi de 60,8% quando administrado por via ip e de 37,7% quando administrado por vo. A cumarina na dosagem de 5 mg/kg inibiu o edema de pata induzido pela carragenina em 64,9% quando administrado por via ip e em 34,8% quando administrado por via oral. Estes efeitos são menores do que aqueles obtidos pela indometacina na dosagem de 5 mg/kg, inibição de 82,4% para a via ip e de 53,6% para a via oral (LEITE *et al.*, 1993).

Uma fração diclorometânica do extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* reduziu significativamente o edema de pata induzido pelo veneno da *B. jararaca* em rato (SOARES de MOURA *et al.*, 2002).

O extrato bruto da *M. glomerata* administrado por via oral em ratos inibiu a migração celular na artrite (NEGREIROS *et al.*, 1996) e na pleurisia (OLIVEIRA *et al.*, 1996), induzida por zimosan.

Os decoctos dos galhos e folhas de *M. laevigata* foram preparados de acordo com os métodos gerais da FARM. BRAS. II, eles apresentaram uma atividade antiedematosa no modelo de edema de pata de rato induzido pela carragenina. Os decoctos dos galhos apresentaram uma menor ação do que os decoctos das folhas. Só o decocto das folhas na dose de 400mg/kg diminuiu a migração dos leucócitos no modelo de pleurisia induzida pela carragenina em ratos. Ao comparar esses resultados obtidos com a literatura publicada dos mesmos testes, mas realizados com a *M. glomerata*, as doses administradas da *M. laevigata* foram bem menores do que as doses da *M. glomerata*. Concluindo que a *M. laevigata* é mais potente do que a *M. glomerata* na ação antiinflamatória (SUYENAGA *et al.*, 2002).

3.11.2 - Atividade broncodilatadora

O extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* preparado a quente (álcool p.a. diluído com água destilada (1:1) como solvente) inibiu de forma não competitiva as contrações colinérgicas de jejuno isolado de rato e de íleo isolado de cobaia. Em traquéia isolada de cobaia, os efeitos foram dependentes da concentração e o antagonismo da histamina observado foi do tipo não competitivo (LEITE *et al.*, 1993).

Tanto o resíduo seco do extrato hidroalcoólico como uma de suas frações promoveu relaxamento da traquéia isolada de cobaia nas contrações induzidas por cloreto de potássio (SOARES de MOURA *et al.*, 1996; SOARES de MOURA *et al.*, 2002).

SOARES de MOURA *et al.*, 2002, observaram que a fração diclorometânica do extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* tem menor afinidade para a musculatura lisa vascular (no leito vascular mesentérico isolado) do que para a musculatura lisa respiratória.

A ação inibidora na musculatura lisa respiratória parece ser independente da ação sobre os receptores β -adrenérgicos, muscarínicos ou histaminérgicos, da ativação dos canais de potássio e da liberação de prostanóides ou óxido nítrico.

Pode estar envolvido uma ação bloqueadora de canais de cálcio no mecanismo de ação broncodilatadora da *M. glomerata* (SOARES de MOURA *et al.*, 2002).

3.11.3 - Atividade antialérgica

Segundo Fierro *et al.*, (1999), uma fração, denominada de MG1, do extrato etanólico de *M. glomerata* a 10% (peso/volume) demonstrou (embora de uma forma grosseira) três efeitos principais:

A - capacidade de inibir a infiltração granulocítica após um desafio antigênico;

B - inibição da desgranulação dos mastócitos induzida por antígeno e

C - inibição parcial da infiltração granulocítica induzida pelo PAF.

Estas ações podem ser responsáveis pelos efeitos que reforçam o uso popular do guaco nas doenças alérgicas.

3.11.4 - Atividade antimicrobiana

Mathur *et al.* (1975, in: OLIVEIRA *et al.*, 1985a), estudando a atividade biológica de terpenos isolados de *Mikania monagasensis* Badello, evidenciaram a atividade do ácido caurenóico em inibir o crescimento *in vitro* do *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Os diterpenos: ácido caurenóico e ácido cinamoilgrandiflórico podem ser responsáveis pela atividade antibiótica dos extratos nestas espécies (OLIVEIRA *et al.*, 1985b).

O extrato clorofórmico da *M. glomerata* na concentração de 10 mg, apresenta em média 80% de atividade antimicrobiana contra a *Pseudomonas aeruginosa*, IC₅₀ = 8,5 mg. A solução de cumarina com 5 e 10 mg apresentou 100% de atividade antimicrobiana (SANTOS *et al.*; 1996).

O extrato hidroalcoólico (10 - 90%) liofilizado apresentou moderada ação antimicrobiana, *in vitro*, contra *Staphylococcus aureus* (concentração mínima de inibição (MIC) = 500), *Bacillus subtilis* (MIC = 250), *Escherichia coli* (MIC = 500), *C. krusei* (MIC = 500), *C. tropicalis* (MIC = 500) e inativo para *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *C. parapsilosis* (HOLETZ *et al.*, 2002).

3.11.5 - Atividade antiulcerogênica

O extrato bruto de *M. laevigata*, obtido após a extração com solução hidroalcoólica e agitação promoveram uma ação antiulcerogênica de efeito anti-

secretório, provavelmente mediado por uma ação anticolinérgica nos modelos de ligadura do piloro. A cumarina isolada deste extrato bruto apresentou a mesma ação, revelando que é uma das substâncias ativas responsáveis pela atividade antiulcerogênica (BIGHETTI *et al.*, 1998; BIGHETTI, 1999; BIGHETTI *et al.*, 2001).

A fração rica em ácidos diterpênicos isolada da *M. laevigata* apresentou atividade antiulcerogênica, provavelmente pela preservação dos grupos sulfidrílicos (glutathiona) presentes na mucosa gástrica ou por estímulo de sua síntese (BIGHETTI *et al.*, 2002).

Os extratos hidrol Alcoólicos brutos (1,0 g/kg, vo), preparados com etanol a 70% e agitação mecânica, de *M. laevigata* e *M. glomerata* no modelo experimental de úlcera induzida por indometacina em ratos (30 mg/kg, subcutâneo) reduziram os índices de lesões ulcerativas (ILU) em 85,1% e 60,2%, respectivamente. Uma quantidade destes extratos brutos foram tratados com solução aquosa de hidróxido de sódio e extraídos com clorofórmio, fornecendo duas frações após separação das fases. As frações de clorofórmio apresentaram-se isentas de cumarina e nas doses de 100 mg/kg reduziram o ILU em 34,9% e 25,2%, no entanto essas reduções não tiveram significância estatística. As frações aquosas mostraram-se ricas em cumarinas e nas doses de 100 mg/kg as reduções do ILU foram de 73,3% e 53,7%, respectivamente (REHDER *et al.*, 2001), demonstrando que a maior ação antiulcerogênica da *M. laevigata* tem relação com a cumarina.

3.11.6 - Atividade antinociceptiva

O extrato bruto hidroalcoólico de *M. glomerata* (SOARES DE ARRUDA *et al.*, 2001; PAULA *et al.*, 2002) e uma substância hidrossolúvel isolada deste extrato bruto apresentaram uma ação antinociceptiva em camundongos (SOARES DE ARRUDA *et al.*, 2001b), o mecanismo de ação ainda não foi determinado. Entretanto, quando CANDEO *et al.* (2002) utilizaram amostras comerciais de *M. glomerata* não conseguiram demonstrar essa atividade.

3.12 - Emprego terapêutico

3.12.1 - Popular

As *Mikania* são utilizadas popularmente por suas propriedades antiespasmódicas, excitantes, sudoríferas, anti-sifilíticas, antiasmáticas, antifebris e para o tratamento de doenças respiratórias em geral. Também são utilizadas nas picadas de cobras, mordeduras de cães hidrófobos e picadas de escorpiões. Em aplicação externa é usado em fricções no reumatismo e nevralgias. Existem fortes evidências da ação expectorante e balsâmica nas afecções da vias respiratórias, principalmente no combate da tosse. Externamente, o decocto é prescrito em gargarejos, nas anginas e inflamações da garganta; em loções contra o eczema pruriginoso. Em doses elevadas é emeto-catártico, sendo uma das espécies vegetais tidas como antiofídicas, e como tal usada pelas populações rurais (LUCAS, 1942; COIMBRA, 1942).

3.12.2 - Indicação com evidência pré-clínica

No tratamento de problemas respiratórios em que sejam benéficas as ações broncodilatadora, antiinflamatória, antiespasmódica (NEVES e SÁ, 1991; LEITE *et al.*, 1993; SOARES de MOURA *et al.*, 2002; FAPESP, 2002) e no tratamento das úlceras gástricas (BIGHETTI *et al.*, 1998; BIGHETTI, 1999; REHDER *et al.*, 2001; BIGHETTI *et al.*, 2001; BIGHETTI *et al.*, 2002).

3.13 - Posologia

Coimbra (1942) recomenda para o homem adulto a posologia diária de: 50 a 200 ml de infuso ou decocto a 2% para uso interno e de 5% para uso externo, 1 a 4 ml para o extrato fluído, 5 a 20 ml de tintura, 20 a 80 ml de elixir ou de vinho e de 10 a 40 ml do xarope de guaco elaborado de acordo a 1ª Farmacopéia Brasileira (1929).

Segundo LUCAS (1942), a dose diária é de: 5 a 10 ml para tintura e alcoolatura, 3 a 5 ml para extrato fluído, 3 a 5 g para pó e 100 a 150 ml para hidrolato.

3.14 - Toxicologia

Em relatório da Central de Medicamento – CEME, do Ministério da Saúde, consta que o xarope de guaco apresenta completa inocuidade e seguridade, ação broncodilatadora e efeito antitussígeno (MAGALHÃES, *in*: MARTINEZ, 2000).

Os extratos fluídos de *M. glomerata* e *M. laevigata*, preparados conforme o método “A” da 1ª Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1929), na dose única de 5 a 10 ml/kg, vo, não causaram mortalidade em ratos. Na administração de 20 ml/kg, vo, ambos produziram efeito letal em 40% dos animais, no período de observação de 24 horas (OLIVEIRA *et al.*, 1985b).

FRANCHI (2000) fez uma extração com álcool etílico a 70% (v/v) concentrou em rotaevaporador até pasta, obtendo 131,68 g (rendimento $0,26336 = 26,336\%$). Administrando em camundongos até a dose de 6,4 g/kg por vo não observou óbito, quando administrou por via ip obteve DL₅₀ de 2,349 g/kg.

O extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* obtido com as partes aéreas e administrado em ratos *Wistar* em uma dose diária de 3,3 g/kg durante 90 dias (não foi especificado o rendimento e o marcador químico) não apresentou alteração dos pesos corporais e dos órgãos (SÁ *et al.*, 2002).

Um produto contendo *M. glomerata* administrado por 90 dias, em duas doses diferentes: 5 e 15 ml/kg do produto (sem a caracterização físico-química deste produto) não apresentou toxicidade (PONTE *et al.*, 2002). O chá Mikania (produto comercial sem a caracterização físico-química) também não apresentou potencial de toxicidade aguda (CHIARI *et al.*, 2001).

O extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* preparado com as partes aéreas, foi administrado na dose diária de 3,3 g/kg em 1 ml, para ratos machos durante 52 e 90 dias. Os resultados indicam que não ocorreu atividade antifertilizante ou efeitos tóxicos no aparelho reprodutivo masculino, não interferindo na produção de gametas e secreção androgênica (SÁ *et al.*, 2003b; SÁ *et al.*, 2003a).

O extrato aquoso de *M. laevigata* foi negativo para atividade mutagênica no teste de microssomos de *Salmonella*, entretanto, apresentou um potencial efeito antimutagênico (FERNANDES & VARGAS, 2003).

A avaliação da toxicidade do xarope de *M. laevigata* é de fundamental importância para que o país possa se beneficiar com o seu uso seguro. As informações disponíveis na literatura trazem relatos de toxicidade muito baixa ou

mesmo ausente, porém, a maioria destes relatos não traz descrições físico-químicas detalhadas dos preparados utilizados, além de não relatarem o marcador químico destes preparados. Grande parte destes trabalhos não segue as atuais diretrizes internacionais para pesquisa da avaliação da segurança das plantas medicinais.

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 - Material biológico

Ratos (*Rattus norvegicus*) variedade *Wistar* e camundongos (*Mus musculus*) variedade *Swiss*, adultos jovens com ± 12 semanas, machos e fêmeas, fornecidos pelo biotério do Setor de Ciências da Universidade Federal do Paraná (UFPR), onde também foram utilizados para a realização dos testes de toxicidade aguda. Para os testes de 28 e 90 dias (sub-crônico e crônico) foram utilizados os ratos (*Rattus norvegicus*) com ± 9 e ± 8 semanas de vida, respectivamente, machos e fêmeas, fornecidos pelo biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar) e mantidos no biotério do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 3^\circ\text{C}$), período claro/escuro de 12 horas, durante todo o período experimental. Ração e água foram fornecidos *ad libitum*.

Todos os animais foram agrupados randomicamente, identificados e mantidos em número de cinco animais do mesmo sexo em cada caixa de ratos, sendo que cada animal fazia parte de grupo de tratamento diferente (água, xarope e as três dosagens), nos grupos satélites eram dois animais por grupo (água, xarope e a maior dosagem) (OECD, 1998). Os camundongos foram agrupados em 10 ou 12 animais do mesmo sexo em cada caixa e todos da caixa receberam o mesmo tratamento. Os animais com o peso superior ou inferior a 20% da média foram substituídos durante o processo de constituição dos grupos.

4.2 - Material botânico

O material botânico foi adquirido no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Este material botânico é resultado dos estudos agrônômicos realizados por essa instituição.

Uma exsicata desta planta encontra-se depositada no Herbário do Departamento de Botânica do Instituto de Biologia da UNICAMP, com o número UEC 102.046.

Em junho de 2002 realizou-se uma colheita neste cultivo, sendo o produto estabilizado por desidratação em estufa com a temperatura de 40°C por dois dias.

Após a secagem, foi acondicionado em sacos duplos, de plástico de polietileno na parte interna e de papel kraft na parte externa. Foram transportados por via rodoviária de Campinas-SP para Curitiba-PR.

Em Curitiba, na agroindústria farmacêutica da Fundação de Ação Social localizada em Campo Magro-PR, na região metropolitana de Curitiba, procederam-se a seleção deste material botânico e a rasura em separado das folhas e dos galhos.

4.3 - Material laboratorial

4.3.1 - Material cirúrgico e de laboratório

Cânulas de gavagem, micropipetas, pipetas, seringas, tubos de ensaio, estantes, provetas, béquers, frascos âmbar, balão volumétrico, lâminas e lamínulas, algodão, gaze, cones, escalpes, instrumentos cirúrgicos, luvas cirúrgicas, filtros de papel, câmara para anestesia, cronômetros, tubos coletores com gel separador *Vacurette Greiner*, referência 454071/080018 (4 ml), tubos coletores com anticoagulante EDTA K₃ *Vacurette Greiner*, referência 454087/090014 (2 ml).

4.3.2 - Equipamentos

Percoladores, destiladores, deionizador, balança analítica, balança eletrônica para animais de pequeno porte, banho maria, pipetador automático, estufa, purgador, ultrassom, microscópio óptico, liofilizador (Labconco Freezer Dryer 4.5), rotaevaporador (Fisaton) com pressão reduzida, freezer, microscópio com máquina fotográfica acoplada (Olympus BX 40), câmara UV (Prodicil), analisador químico automático *BM/Hitachi*® - Roche – *Modular Analytcs ISE 900/P800* e analisador químico automático *Cobas Mira Roche*®.

4.3.3 – Drogas, reagentes e soluções

Os reagentes e solventes utilizados nos experimentos foram todos de pureza P.A., de diversas marcas (Sigma, Merck, Reagem, etc...), água destilada, água bidestilada e deionizada, xarope de açúcar invertido a 70%, extratos hidroalcoólicos de guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker) com diversas concentrações de

cumarina, xarope de *M. laevigata* com diversas concentrações de cumarina, solução hidroalcoólica a 33° GL, álcool de cereal a 96° GL e soro fisiológico a 0,9%.

4.4 - Controle de qualidade do material botânico - *M. laevigata*

O material botânico de *M. laevigata* foi submetido ao controle de qualidade, onde foi analisado quanto a: características organolépticas (cor, odor e aspecto), determinação de material estranho, de cinzas totais e de cinzas insolúveis em ácido, teor de umidade, pesquisa de amido e de lignina; granulometria; caracterização macroscópica e microscópica; análise por cromatografia em camada delgada (CCD), teor de cumarina e a análise microbiológica.

As características organolépticas, as pesquisas de amido e de lignina foram realizadas segundo EVANS, 1991.

A determinação de material estranho, de cinzas totais e de cinzas insolúveis em ácido, o teor de umidade e a granulometria foram realizados de acordo com a metodologia descrita na 4ª Farmacopéia Brasileira (1988).

A caracterização microscópica foi realizada com cortes transversais, paradérmicos superiores e inferiores das folhas. Nos ramos foram realizados cortes transversais do caule. Os cortes foram descorados em solução de hipoclorito de sódio a 20% durante 30 minutos, a seguir foram lavados com água deionizada três vezes e corados com solução de toluidina a 0,01% durante três minutos, depois lavados com água deionizada por três vezes. As lâminas foram montadas com glicerina e vedadas com três camadas de esmalte incolor. Foram analisadas e fotografadas no microscópico Olympus BX 40 com máquina fotográfica acoplada.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em cromotoplas da marca Merck Sílica gel F 254 (0,1 mm) com dimensões de 5 cm por 10 cm. Feitas em duplicatas e aplicado nas placas os extratos fluídos de *M. laevigata* e de *M. glomerata* e a solução padrão de cumarina a 0,1% em etanol. Na fase móvel utilizou-se uma solução de tolueno, acetato de etila e éter etílico na proporção de 7:3:0,5. A revelação foi realizada com a solução etanólica de hidróxido de potássio a 10% e visualizada na câmara de UV da marca Prodicil.

As análises microbiológicas foram realizadas seguindo a metodologia de controle de qualidade para materiais de plantas medicinais da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998).

4.5 - Obtenção do extrato hidroalcoólico de *M. laevigata*

O extrato hidroalcoólico foi preparado na proporção 1:2 da droga e da solução hidroalcoólica a 33° GL obtida a partir de álcool de cereais. A droga vegetal é o pó grosso das folhas secas de *M. laevigata*, resultado da rasura do material botânico adquirido do CPQBA. Esse pó de *M. laevigata* (9 kg) foi colocado no percolador de aço inoxidável com 31 cm de raio / 1,70 m de altura, com a capacidade de 15 kg de planta. Em seguida, acrescentou-se 27 litros da solução hidroalcoólica a 33° GL, ficando em maceração simples por 48 horas. Efetuou-se o esgotamento, rendendo 10 litros de extrato. Necessitou adicionar mais 8 litros da solução hidroalcoólica nesse extrato para atingir a proporção de 1:2, em seguida foi recolocado no percolador. Permaneceu em maceração simples por mais 48 horas, efetuando-se novo processo de esgotamento do percolador, obtendo-se 18 litros do extrato hidroalcoólico.

A seguir este extrato foi filtrado na bomba de transferência / filtragem. O extrato passou em dois filtros Betafine-D, o diâmetro dos poros do primeiro filtro era de 1 μm e do segundo de 0,5 μm . Havendo uma perda de um litro neste processo, rendendo 17 litros do extrato hidroalcoólico filtrado. Sendo acondicionado em recipiente de plástico de 20 l de capacidade e mantido em ambiente escuro e seco, à temperatura ambiente.

4.6 - Controle de qualidade do extrato hidroalcoólico de *M. laevigata*

Uma amostra do extrato hidroalcoólico de *M. laevigata* foi submetida ao controle de qualidade. Verificou-se neste material: as características organolépticas (cor, odor e aspecto), o teor alcoólico, a densidade, a determinação de resíduo seco e o doseamento da cumarina, sendo esse doseamento realizado em triplicata pela técnica de espectrofotometria por derivada de primeira ordem (OSÓRIO, 2002).

4.7 – Obtenção do extrato liofilizado de *M. laevigata*

A concentração do extrato hidroalcoólico foi necessária para a formulação de seis xaropes e de três extratos hidroalcoólicos com concentrações diferentes de cumarina para os testes de toxicidade pré-clínica em roedores.

O extrato hidroalcoólico foi concentrado em evaporador rotatório a pressão reduzida (Fisaton) com temperatura da água de 60°C. Reduzindo para 55% do

volume inicial. Esse volume residual foi fracionado em frascos de vidro previamente pesados, repesados após a introdução do volume conhecido deste extrato. Depois de ser liofilizado, o frasco foi novamente pesado e calculou-se o rendimento e determinou-se o teor de cumarina pela média das análises obtidas em triplicada utilizando-se da técnica de espectrofotometria por derivada de primeira ordem (OSÓRIO, 2002).

4.8 - Produção dos xaropes e soluções com diferentes concentrações de cumarina

Com o extrato liofilizado foram produzidos seis xaropes, na proporção de 1:10 de álcool de cereais a 33° GL e xarope de açúcar invertido, com 0,7; 1,4; 2,8; 14,34; 28,68 e 47,8 mg/ml de cumarina. Após a formulação os xaropes de 0,7, 1,4 e 2,8 mg/ml de cumarina verificou-se a concentração de cumarina pela técnica de espectrofotometria derivada de primeira ordem (OSÓRIO, 2002).

O extrato liofilizado foi também diluído em solução salina a 0,9% para administração via ip, sendo preparado na véspera da aplicação e conservado no congelador. Prepararam-se soluções com 2,86; 9,56 e 28.68 mg/ml de cumarina.

4.9 - Teste de atividade geral (Hipocrático), toxicidade oral aguda e dose letal mediana (DL₅₀)

Ratos, machos (n=12) e fêmeas (n=10), e camundongos, machos (n=10) e fêmeas (n=10), previamente pesados e identificados, receberam em dose única do xarope de *M. laevigata* por via oral (sonda orogástrica rígida), nas concentrações de 14,34; 28,68 e 47,80 mg de cumarina/ml (correspondendo a 0,3; 0,6 e 1,0 g/ml do extrato liofilizado), num volume de 10 ml/kg de massa corporal, e o extrato liofilizado de *M. laevigata* diluído em solução fisiológica a 0,9% por via intraperitoneal (ip) nas concentrações de 2,86; 9,56 e 28,68 mg/ml de cumarina, num volume de 5 ml/kg de massa corporal (corresponde a 0,3; 1 e 3 g/kg do extrato liofilizado). Todos animais foram submetidos a jejum de sólidos, durante 13 horas (10 horas anteriores e 3 posteriores ao tratamento), com água *ad libitum* (WHO, 1993a; OECD, 1999). Cada animal, após o tratamento, foi colocado sobre uma superfície plana e observado continuamente durante a primeira hora e a cada hora durante as primeiras 6 horas e diariamente durante 14 dias. As alterações apresentadas pelos animais foram registradas em protocolos específicos numa relação temporal (MALONE, 1977). No

término do primeiro dia de observação foi determinado o número de óbitos ocorridos e através da utilização do Programa Letal Exe. F.K.S. versão 1.3. (SAITO, 1991) foi determinada a DL50. O peso dos animais foi registrado no início do experimento e a cada 3 dias após o tratamento. Os animais dos grupos controle receberam doses isovolumétricas dos veículos água e xarope por via oral (vo) e salina por via intraperitoneal (ip). A dose limite testada foi estabelecida em 10 g do extrato liofilizado por kg de peso corporal para os testes por via oral (vo) e 3 g do extrato liofilizado/kg para os testes por via intraperitoneal (ip). Ao término do período de observação, os ratos anestesiados foram submetidos à coleta de sangue para as determinações laboratoriais, a análise macroscópica da cavidade torácica e abdominal, a retirada do fígado e dos rins para pesagem. Em seguida foi realizada a biópsia do fígado, dos rins, da supra-renal, do estômago, do jejuno, do íleo, do intestino grosso, do pâncreas, do baço e do pulmão.

Nos camundongos, após deslocamento cervical foram realizadas as análises das cavidades torácica e abdominal, sendo retirados e pesados o fígado e os rins.

4.10 - Determinação da toxicidade oral pré-clínica (sub-crônica e crônica)

Ratos machos (n=13) e fêmeas (n=13) foram tratados com uma dose diária única do xarope de *M. laevigata*, por via oral (sonda orogástrica rígida), durante 28 (subcrônico) e 90 dias (crônico) consecutivos.

Coimbra (1942) preconiza 10 a 40 ml do xarope de guaco por dia, para um indivíduo adulto (média de 60 kg). Como a maior concentração de cumarina no xarope de guaco referida na literatura é de 0,725 mg/ml de cumarina (SANTOS *et. al.*, 1998), ingerindo 40 ml/dia o homem estará recebendo 0,4833 mg/kg/dia de cumarina. O rato tem a superfície corporal 7 vezes maior do que a do homem proporcionalmente ao peso. Portanto, para administrar ao rato uma dose equivalente a do homem deveremos tratar os animais com 3,38 mg/kg/dia de cumarina.

A menor dose de cumarina (3,5mg/kg/dia) utilizada nos animais é equivalente a maior dose administrada ao homem.

As demais doses testadas (7 e 14 mg/kg de cumarina) foram espaçadas geometricamente (OCED, 1998), não ultrapassando 2 g do extrato seco/kg de peso, como preconizado pela OMS (WHO, 1993b) e pela Portaria n. 116 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996). O volume administrado

foi de 5 ml/kg, conforme os protocolos da OMS (WHO, 1993b) e da OECD (1999). Os animais dos grupos controles receberam os volumes equivalentes dos veículos água e de xarope de açúcar invertido sem extrato pela via oral durante o mesmo período de tempo. Dois grupos, denominados satélites, com 13 machos e 13 fêmeas cada um, foram inicialmente tratados com dose diária única dos veículos (água e do xarope, vo), e do xarope na dose de 14 mg de cumarina/kg de peso, durante 28 e 90 dias. Após o término dos tratamentos os animais permaneceram em observação por 30 dias. Todos os animais foram monitorados e procedeu-se o registro de peso corporal (semanal), sinais de toxicidade e alterações de comportamento. No 1º dia (sub-crônico e crônico) ou 30º dia (grupo satélite) após o término dos tratamentos (no período matutino) foram realizadas as coletas de sangue para as determinações laboratoriais, a avaliação macroscópica dos órgãos, a pesagem do fígado e dos rins e as biopsias dos órgãos para a análise histopatológica (pulmão, fígado, rins, baço, pâncreas, supra-renal, estômago, jejuno, íleo e intestino grosso).

4.11 - Determinações laboratoriais

4.11.1 - Coleta de sangue

Os animais foram anestesiados com éter etílico e submetidos à abertura cirúrgica da cavidade abdominal. A artéria aorta abdominal foi exposta e puncionada com escalpe, para a coleta do sangue total para as determinações laboratoriais.

4.11.2 - Determinações hematológicas

As determinações hematológicas englobaram o tempo de coagulação sangüínea e a análise quantitativa e qualitativa dos elementos figurados do sangue.

4.11.2.1 - Tempo de coagulação sangüínea

A primeira fração de 1 ml de sangue total foi coletada em tubo de ensaio e mantida a temperatura constante de 37°C, em banho-maria. O tempo decorrido, em segundos, entre o início da coleta de sangue no tubo e sua coagulação foi cronometrado e registrado. A amostra de sangue foi considerada coagulada no momento em que ocorreu a geleificação macroscopicamente observável, havendo aderência completa às paredes do tubo de ensaio.

4.11.2.2 - Hemograma

Amostras de 2 ml de sangue arterial total, coletadas em tubos com anticoagulante EDTA K3 (*Greiner*), previamente identificadas por código (número), foram homogeneizadas e encaminhadas ao Laboratório Municipal de Curitiba (LMC) logo após o término das coletas. As análises quantitativas foram processadas em contador automático de células sangüíneas (*Coulter*), pelo método VCS (volumetria, condutividade e laser), com unidades analisadoras de suprimento e de força acoplada, após as amostras terem sido homogeneizadas por, no mínimo, 30 minutos, em homogeneizador rotatório, a temperatura ambiente. Os parâmetros determinados foram: a contagem do número total de eritrócitos, de leucócitos e de plaquetas por microlitro de sangue; a concentração de hemoglobina; as constantes corpusculares (volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média) e o hematócrito.

A análise qualitativa foi realizada em extensões de sangue total, livre de anticoagulante, obtida com a primeira gota de sangue coletado, proveniente da punção arterial e colhida em lâmina. Estas foram identificadas por código e encaminhadas ao LMC onde foram coradas, com corante COLORGRAM®, no corador Hematec 2000, e examinadas por microscopia óptica, sob objetiva de imersão (1000 x). Para a determinação da concentração absoluta (por microlitro de sangue) e relativa (percentual) dos diferentes tipos de leucócitos, um número mínimo de cem leucócitos por amostra foram analisados. Quinze ou mais campos microscópicos foram examinados para análise morfológica e tintorial de eritrócitos e plaquetas.

4.11.3 - Determinações bioquímicas e eletrolíticas

Amostras de 4 ml de sangue total foram coletadas em tubos com gel separador e submetidas à centrifugação refrigerada a 3.000 rpm, durante 15 minutos, para separação do soro e dos elementos figurados do sangue. As amostras foram enviadas ao Laboratório Municipal de Curitiba (LMC), da Secretaria Municipal da Saúde no término das coletas, para realização das análises bioquímicas, segundo metodologia e processamento específicos para cada parâmetro. Os testes realizados foram:

- Glicose: teste colorimétrico enzimático - Método hexoquinase

- Uréia: teste cinético Ultra Violeta – Método urease
- Creatinina: teste cinético colorimétrico – Método Jaffé sem desproteinização.
- Ácido úrico: teste colorimétrico enzimático – Método uricase
- Colesterol: do teste colorimétrico enzimático – Método colesterol esterase, colesterol oxidase e peroxidase.
- Triglicerídeos: teste colorimétrico enzimático – Método gliceroquinase, glicerol fosfato oxidase e peroxidase.
- HDL – colesterol: teste homogêneo colorimétrico enzimático – Método polietileno glicol – direto.
- Sódio: eletrodo íon seletivo – membrana de PVC (cloreto de polivinil)
- Potássio: eletrodo íon seletivo – estrutura molecular do antibiótico valinomicina.
- Bilirrubina total: teste colorimétrico – Método 2,5 – diclorofenil diazônio tetrafluorborato (DPD)
- Bilirrubina direta: teste colorimétrico – Método Jendrassik
- AST/TGO – Aspartato Amino Transferase: cinético UV – Método – IFCC sem ativação por fosfato de piridoxal.
- ALT/TGP – Alanina Amino Transferase: cinético UV – Método IFCC sem ativação por fosfato de piridoxal.
- Gama – GT: teste colorimétrico enzimático – Método – glicilglicina
- Albumina: teste colorimétrico: Método verde de bromo cresol
- Proteínas totais: teste colorimétrico – Método biureto.

4.12 - Avaliação macroscópica, análise microscópica e pesagem de órgãos

Após a coleta das amostras de sangue, os animais, mortos por exsangüinamento, foram submetidos a necropsia para avaliação macroscópica dos

órgãos com posterior remoção e pesagem de fígado e rins, determinando-se a massa absoluta e relativa (g/100 g de massa corporal) dos mesmos. Posteriormente realizou-se biópsias dos órgãos e encaminhou-se para avaliação microscópica dos órgãos.

4.13 - Análise estatística

Os resultados que se encontram dentro do intervalo da média aritmética ± 2 vezes o desvio padrão é denominado dentro do intervalo de confiança, os que estavam fora desse intervalo foram excluídos. Os resultados são expressos como a média aritmética \pm desvio padrão das médias e a significância estatística para as medidas intervalares, com distribuição normal e variâncias semelhantes foi determinado por análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de *Tukey*, para comparação entre os grupos, considerando $p < 0,05$. Os parâmetros cujos grupos não apresentaram variâncias semelhantes foram analisados pelo teste de *Kruskal-Wallis* seguido pelo teste de *Dunn* para comparação entre os grupos, considerando $p < 0,05$. Os testes estatísticos foram realizados no *Software GraphPad Prism®*, versão 3.00.

5 - RESULTADOS

5.1 - Do controle de qualidade

5.1.1 - Material botânico – folhas de *M. laevigata*

Em Curitiba, na agroindústria farmacêutica da Fundação de Ação Social localizada em Campo Magro-PR, na região metropolitana de Curitiba, foi realizada a seleção do material botânico procedente do CPQBA / UNICAMP. Foram adquiridos 12,950 kg da planta *M. laevigata*. Após espalhar esse material botânico sobre a bancada realizou-se a separação, retirando-se 3,100 kg de galhos (23,94%) e uma quantidade mínima de 0,200 kg (1,54%) de outros materiais estranhos, como folhas secas corroídas de cor marrom, duas folhas de *M. laevigata* com crisálidas e escassas folhas de capim, FIGURA 07. No processo de rasura das folhas ocorreu a perda de 150 g do material (1,16%). No final desse processo houve uma perda total de 26,64% (3,450 kg) do total do material adquirido e obtendo 9,5 kg de planta seca rasurada de *M. laevigata*, a droga vegetal utilizada neste trabalho. O rendimento desta etapa foi de 73,36%, TABELA 02.



FIGURA 07 –Material estranho presente no material botânico proveniente do CPQBA/UNICAMP

TABELA 02 - RENDIMENTO DO MATERIAL BOTÂNICO *M. laevigata* PROCEDENTE DO CPQBA – UNICAMP

| MATERIAL | Peso em kg | Perda em kg | % do material botânico recebido |
|--|------------|-------------|---------------------------------|
| Material botânico recebido | 12,950 | | 100 |
| Galhos | | 3,100 | 23,94 |
| Outros materiais retirados | | 0,200 | 1,54 |
| Perda na rasura | | 0,150 | 1,16 |
| Total das perdas | | 3,450 | 26,64 |
| Total das folhas após rasura (droga vegetal) | 9,500 | | 73,36 |

A droga vegetal submetida ao controle de qualidade era um pó muito grosso de cor verde escuro com partículas beges, com odor característico de cumarina (lembra baunilha). O teor de umidade foi de 8,74 %, a quantidade de cinzas totais de 12,32 e de cinzas insolúveis em ácido de 4,95 %. A pesquisa de amido e de lignina em excesso foi negativa, conforme esperado, devido à boa procedência do material botânico.

Uma amostra do material botânico foi coletada antes da rasura para realizar a análise macro e microscópica. Na análise macroscópica, as folhas eram de cor verde escuras, com forma lanceolada a estreitamente ovada, às vezes levemente lobada, com base obtusa, de consistência coriácea e quebradiça. Já na análise microscópica, o parênquima paliçádico era formado por células retangulares com o comprimento que não ultrapassava três vezes a sua largura (FIGURA 05). Essas características são semelhantes às descritas por OLIVEIRA *et al.*, 1994.

No extrato hidroalcoólico na proporção 1:2 (planta seca : solvente) obtido a partir do material botânico de *M. laevigata* foi dosado o teor de cumarina em triplicata pela técnica de espectrofotometria por derivada de primeira ordem (OSÓRIO, 2002) sendo de 3,32 mg/ml de cumarina.

Com o extrato fluído (1:1) preparado a partir da *M. laevigata* foi realizado a CCD comparando-se com a cumarina e extrato fluído padrão de *M. glomerata* do Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Farmácia da UFPR, FIGURA 08. Na análise microbiológica ocorreu o crescimento de bactérias aeróbicas e enterobactérias, uma colônia das enterobactérias foi identificada como *Enterobacter aerogenes* biotipol. 2671. Esses resultados estão dentro dos limites preconizados pela WHO, 1998. Já a contagem de colônias de bolores e leveduras

foi acima do que é recomendado pela WHO para o uso em forma de chá ou para uso interno, TABELA Nº 03.

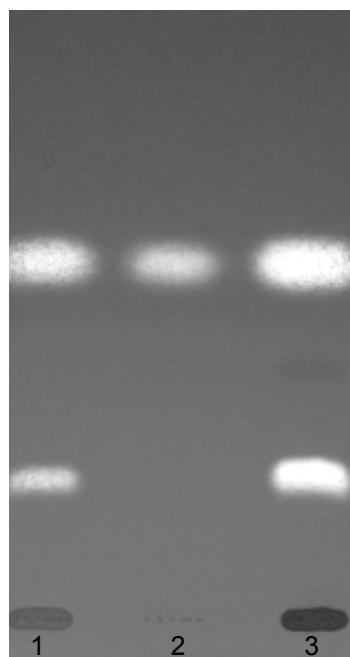


FIGURA 08 - CCD dos extratos fluidos de *M. glomerata* e *M. laevigata*. Fase fixa: cromatoplaça MERCK (0,1mm); Fase móvel: tolueno: acetato de etila: éter etílico (7:3:0,5); Tamanho da placa: 5 x 10cm. Percurso desenvolvido: 8,5 cm. Revelador: solução etanólica de KOH a 10%.

1. Amostra *M. glomerata*, diluição 1:10, R_f 0,22 e R_f 0,56, 2. Cumarina, Substancia referência (MERCK), R_f 0,56, 3. Amostra *M. laevigata*, diluição 1:10, R_f 0,22 e R_f 0,56.

TABELA 03 - ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS DAS FOLHAS DE *M. laevigata* PROCEDENTE DO CPQBA-UNICAMP APÓS RASURA

| ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS | ESPECIFICAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO NA FORMA DE CHÁ * | ESPECIFICAÇÕES PARA USO INTERNO * | RESULTADOS |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|
| Contagem de aeróbios totais | Max.. 10^7 UFC/g | Max.. 10^5 UFC/g | $1,1 \times 10^4$ UFC/g |
| Bolores e leveduras | Max.. 10^4 UFC/g | Max.. 10^3 UFC/g | $1,0 \times 10^5$ UFC/g |
| Enterobacterias | Max.. 10^4 UFC/g | Max.. 10^3 UFC/g | Presença ** |
| <i>Escherichia coli</i> | Max.. 10^2 UFC/g | Max.. 10 UFC/g | Ausencia |
| <i>Salmonella sp.</i> | Ausência | Ausência | Ausência |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Ausência | Ausência | Ausência |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ausência | Ausência | Ausência |

NOTA: * WHO, 1998

** Identificação bioquímica de uma colônia de enterobactéria \Rightarrow *Enterobacter aerogenes* (biotipol 2671)

5.1.2 - Do extrato hidroalcoólico de *M. laevigata*

A amostra do extrato hidroalcoólico de *M. laevigata* submetida ao controle de qualidade, apresentava uma cor castanha de aspecto de líquido límpido e odor alcoólica. O teor alcoólico foi de 33,88% (v/v), a densidade 0,9824 (V.F. = 0,95 – 1,00), o resíduo seco 5,72 % (V.F. = 1 – 6%) e o teor de cumarina 3,32 mg/ml.

5.1.3 - Do extrato liofilizado de *M. laevigata*

O extrato resultante da liofilização era um pó marrom com forte cheiro de baunilha e altamente higroscópico ao manuseio. O rendimento foi de 5,95%, que é semelhante do resíduo seco obtido do extrato hidroalcoólico de 5,72%. E o rendimento a partir das folhas secas é a metade, de 2,97%, devido à relação droga solvente ser de 1:2. A média das análises em triplicada, pela técnica de espectrofotometria por derivada de primeira ordem, das dosagens de cumarina no extrato liofilizado de *M. laevigata* foi de 47,80164 mg/g de cumarina.

5.1.4 – Do xarope de *M. laevigata*

O teor de cumarina nos extratos hidroalcoólicos, obtidos da diluição do extrato liofilizado de *M. laevigata* em álcool a 33° GL, foi de 7,6; 15 e 36,8 mg/ml de cumarina. Nos xaropes de *M. laevigata* o teor de cumarina determinado foi de 0,865; 1,872 e 3,956 mg/ml de cumarina.

5.1.5 – Do extrato liofilizado de *M. laevigata* diluído em solução salina para administração via intraperitoneal - Determinação do pH

O pH determinado na solução salina (0,9%) foi de 5,54 e nos extratos liofilizados diluídos em solução salina para as doses de 0,3, 1 e 3 g/kg o pH foi de 5,02, de 5,13 e de 5,00, respectivamente. Em outra data, o pH da solução salina foi de 5,6 e no extrato liofilizado diluído em salina para a dose de 3 g/kg, de 5,04.

5.2 – Teste de atividade geral, toxicidade aguda

5.2.1 - Camundongos tratados por via oral

A administração do xarope de *M. laevigata* na dose de 3 g/kg do extrato, corresponde a 143,4 mg/kg de cumarina, promoveu redução da mobilidade em 40%

das fêmeas após 9 minutos da administração. Foi observado lacrimejamento em 30% das fêmeas com início aos 9 minutos após administração, o arraste do trem posterior em 20% após 28 minutos e orelhas abaixadas após 13 minutos. Os machos também apresentaram a diminuição da mobilidade (em 90% dos animais) após 3 minutos da administração. O lacrimejamento foi observado em 60% dos machos após 7 minutos da administração e 40% apresentaram ptose palpebral após 11 minutos. Alguns machos abanaram a cauda (30%) após 22 minutos, andaram rastejando (20%) após 12 minutos e 30% dos machos apresentaram piloereção.

A administração do xarope de *M. laevigata* na dose de 6 g/kg promoveu diminuição da mobilidade em 100% dos machos e 80% das fêmeas com início 8 minutos após a administração. A piloereção foi observada em 60% das fêmeas e dos machos com início aos 8 minutos. O arraste do trem posterior ocorreu em 60% das fêmeas e 40% dos machos. O lacrimejamento apresentou-se em 50% das fêmeas após 6 minutos, 20% dos machos apresentaram ptose palpebral após 8 minutos e 20% das fêmeas ficaram prostadas após 13 minutos da administração.

A administração do xarope de *M. laevigata* na dose de 10 g/kg promoveu o aparecimento de lacrimejamento em 90% das fêmeas após 8 minutos e nos machos em 50% após 10 minutos. Esta mesma dose reduziu a mobilidade em 100% das fêmeas e dos machos com início após de 3 minutos. Também foi observado piloereção em 60% das fêmeas e em 30% dos machos com início em 18 minutos. Apenas 20% dos machos apresentaram dificuldade respiratória com períodos de apneia e 70% das fêmeas ficaram com ptose palpebral após 12 minutos da administração.

5.2.2 - Camundongos tratados por via intraperitoneal

A administração do extrato de *M. laevigata* por via ip na dose de 0,3 g/kg promoveu a diminuição da mobilidade em 100% dos machos a partir dos 30 minutos e em 20% das fêmeas após 14 minutos. A exoftalmia e a elevação da cauda foram observados em 40% das fêmeas a partir de 10 minutos, sendo que 30% também apresentaram tremor de cauda após 25 minutos. Estes efeitos não foram observados nos machos. Após 16 minutos da administração observou o aparecimento de contorções abdominais em 100% dos animais, porém este efeito nos machos iniciou após 25 minutos. As fêmeas (40%) após 20 minutos andaram

nas pontas dos pés e 70% apresentaram piloereção. Nos machos a piloereção foi observada em apenas 20% dos animais. As fêmeas também apresentaram prostração (40%) após 26 minutos.

Quando administrado o extrato na dose de 1g/kg (ip), 100% das fêmeas apresentaram contorções abdominais a partir de 25 minutos e 80% dos machos após 50 minutos. Também foi observado lacrimejamento após 5 minutos em 70% das fêmeas e em 30% dos machos após 14 minutos. A diminuição da mobilidade foi observada em 90% das fêmeas e em 70% dos machos tendo início a partir de 3 minutos. 90% das fêmeas apresentaram ptose palpebral após 5 minutos, sendo que este efeito foi observado em 20% dos machos após 22 minutos. Foi observado a piloereção em 40% das fêmeas após 11 minutos da administração. O óbito ocorreu em 70% das fêmeas iniciando após 3 horas 36 minutos da administração e 60% dos machos morreram. Estas mortes iniciaram a ocorrer após 2h 19 min da administração.

A dose de 3 g/kg (ip) do extrato promoveu dificuldade respiratória em 60% das fêmeas após 7 minutos da administração e em 90% dos machos após 2 minutos. Após 1 minuto da administração, 90% das fêmeas não responderam a estímulos sonoros e 50% apresentaram ptose palpebral após 2 minutos. Em 90% dos machos apresentaram exolftalmia 4 minutos após a administração e 60% das fêmeas após 2 minutos da administração. As fêmeas (40%) permaneceram imóveis dentro de 1 minuto após a administração, após 41 minutos ficaram prostradas. Ainda apresentaram lacrimejamento (20%), urina escura (30%), contração abdominal (30%), pulos (20%) e morte (60%) dentro de 10 minutos após a administração. As 40% restantes entraram em óbito até 6 horas após a administração. Todos os machos foram a óbito, 90% dessas mortes ocorreram dentro de 9 minutos após a administração. Todos os animais autopsiados logo após o óbito apresentaram o coração batendo e paralisia do diafragma e intestino.

5.2.3 - Ratos tratados por via oral

A administração do xarope de *M. laevigata* (de 3 g/kg, vo) em ratos promoveu a redução da mobilidade em 75% dos machos após 16 minutos da administração. A ptose palpebral foi observada em 25% dos machos e em 50% das fêmeas após 22 minutos, sendo que 50% das fêmeas ficaram prostradas após 24

minutos e 30% não responderam a estímulos sonoros após 25 minutos. Também foi observado lacrimejamento em 50% dos machos após 15 minutos e em 20% das fêmeas após 29 minutos.

A dose de 6 g/kg do xarope de *M. laevigata* também reduziu a mobilidade de 100% dos machos a partir de 5 minutos e de fêmeas a partir de 17 minutos. Os machos apresentaram ptose palpebral e lacrimejamento (50%) após 8 minutos e as fêmeas apresentaram apenas ptose palpebral (50%) após 17 minutos. Foi observado prostração em 25% dos machos após 30 minutos e em 30% das fêmeas após 20 minutos. 30% das fêmeas apresentaram piloereção após 14 minutos e 100% dos machos não responderam a estímulos externos após 12 minutos.

Quando administrado o xarope de *M. laevigata* na dose de 10 g/kg em ratos observamos o aparecimento de hiperemia auricular em 25% dos machos após 29 minutos, o lacrimejamento em 60% após 16 minutos, a ptose palpebral em 90% após 12 minutos, com duração de aproximadamente 20 minutos, prostração em 25% após 10 minutos e 50% dos machos não responderam a estímulos sonoros após 19 minutos da administração. Nas fêmeas a dose de 10 g/kg reduziu a mobilidade de 90% dos animais após 12 minutos. Também foi observado a ptose palpebral em 100% após 13 minutos, o lacrimejamento em 20% após 22 minutos e redução da resposta a estímulos sonoros em 40% após 30 minutos.

5.2.4 - Ratos tratados por via intraperitoneal

A administração do extrato de *M. laevigata* na dose de 0,3 g/kg (via ip) não promoveu alterações comportamentais significativas em ratos fêmeas, apesar de levar a morte de 50% dos animais após 12 horas da administração. Já os machos tiveram redução da mobilidade em 80% após 13 minutos, contorções abdominais em 25% após 50 minutos, ptose palpebral em 33% após 40 minutos e lacrimejamento em 17% após 4 minutos.

A dose de 1 g/kg do extrato de *M. laevigata* provocou lacrimejamento em 100% dos machos e fêmeas com início aos 6 minutos, a ptose palpebral em 80% dos machos com início aos 2 minutos e aproximadamente 40 minutos de duração e em 90% das fêmeas após 2 minutos. Esta dose também promoveu hiperemia sendo 92% na região auricular e 42% nas patas nos machos após 9 minutos. Nas fêmeas foi observado hiperemia auricular em 70% dos animais e hiperemia nas patas em

40% após 14 minutos. Foi observado o aparecimento de edema de patas em 42% dos machos (após 26 minutos) e em 40% das fêmeas (após 23 minutos); o aumento da secreção nasal (em 50% dos machos após 30 minutos), a urina escura e o aumento da micção (dentro de 30 minutos em 50% dos machos), a flacidez muscular (em 33%) e a prostração em 92% nos machos (após 5 minutos). 100% das fêmeas ficaram prostradas após 4 minutos. 25% dos machos e 40% das fêmeas apresentaram marcha cambaleante após 2 minutos. As fêmeas (30%) apresentaram tiragem subcostal após 30 minutos. Após 8 minutos 100% dos animais machos e fêmeas não responderam a estímulos sonoros. Houve óbito de 50% dos machos entre 6 e 17 horas após a administração e de 70% das fêmeas entre 4 e 8 horas após a administração.

A administração do extrato de *M. laevigata* da dose de 3 g/kg, por via ip, reduziu a mobilidade de 100% dos machos e 80% das fêmeas após 2 minutos. Também diminuiu a capacidade de preensão das patas em 64% dos machos após 9 minutos; promoveu o lacrimejamento em 45% dos machos após 11 minutos e em 50% das fêmeas após 30 minutos. A tiragem subcostal ocorreu em 60% das fêmeas após 17 minutos e em 18% dos machos após 10 minutos. A piloereção foi observada em 45% dos machos após 17 minutos e a hiperemia auricular em 45% dos machos e em 70% das fêmeas após 14 minutos. A ptose palpebral ocorreu em 100% dos machos e em 80% das fêmeas a partir de 3 minutos; a prostração em 82% dos machos após de 2 minutos e em 80% das fêmeas após 9 minutos; o relaxamento da musculatura corporal em 50% das fêmeas após 17 minutos e os tremores grosseiros em 36% dos machos com início aos 13 minutos. Todos os animais foram a óbito dentro de 24 horas, 20% das fêmeas foram a óbito nos primeiros trinta minutos e 70% entre a segunda e quarta hora após a administração. Nos machos, 36% dos óbitos ocorreram na primeira hora e os outros 64% dos óbitos ocorreram entre a sexta e vigésima hora após administração do extrato da *M. laevigata* na dose de 3g/kg por via intraperitoneal.

5.3 – Determinação da DL₅₀ por via oral e intraperitoneal

Camundongos

O xarope de *M. laevigata* foi administrado (vo), nas doses de 143,4, 286,8 e 478 mg/kg de cumarina, em camundongos machos e fêmeas (n=10). Durante as primeiras 24 horas, só ocorreram dois óbitos nas fêmeas tratadas com a dose de 478 mg/kg de cumarina. A DL₅₀, para ambos os sexos, foi superior a 478,02 mg/kg de cumarina por via oral o que corresponde a 10 g/kg do extrato liofilizado.

O extrato de *M. laevigata* foi administrado (ip) nas doses de 14,3, 47,8 e 143,4 mg/kg de cumarina, em camundongos machos e fêmeas (n=10). Nas primeiras 24 horas ocorreram 7 e 10 óbitos nos animais tratados com as doses de 47,8 e 143,4 mg/kg respectivamente. Esse número de mortes foi idêntico para ambos os sexos. A DL₅₀ determinada pelo programa de SAITO, 1991, foi de 43,18 mg/kg de cumarina para ambos os sexos por via intraperitoneal.

Ratos

O xarope de *M. laevigata* foi administrado (vo), nas doses de 143,4, 286,8 e 478 mg de cumarina/kg de peso, em ratos machos (n=12) e fêmeas (n=10). Nas primeiras 24 horas ocorreram dois óbitos de fêmeas e um óbito de macho dos animais tratados com a dose de 478 mg/kg. A DL₅₀ determinada, para a via oral para ambos os sexos foi superior a 478,02 mg/kg de cumarina, que corresponde a 10 g/kg do extrato liofilizado.

O extrato de *M. laevigata* foi administrado (ip) nas doses de 14,3, 47,8 e 143,4 mg/kg de cumarina, em ratos machos (n=12) e fêmeas (n=10). Com as doses de 14,3 e 47,8 ocorrem cinco óbitos de fêmeas em cada grupo. Com a dose de 143,4 todos os ratos fêmeas e machos foram a óbito. Nos machos que foram tratados com a dose de 47,8 mg/kg, ocorreram seis óbitos nas primeiras 24 horas. A DL₅₀ para a via intraperitoneal determinada pelo programa de SAITO, 1991, foi de 26,18 mg/kg de cumarina para as fêmeas e para os machos foi de 46,15 mg/kg de cumarina.

5.4 – MASSA CORPORAL

Camundongos

Após 14 dias da administração oral de uma dose única do xarope de *M. laevigata* (143,4; 286,8 e 478 mg/kg de cumarina) não foi observada alteração na massa dos machos, em relação ao grupo de animais tratados com água (-1,7 ± 3,6%, controle-água) ou xarope simples (5,2 ± 3,8%, controle-xarope).

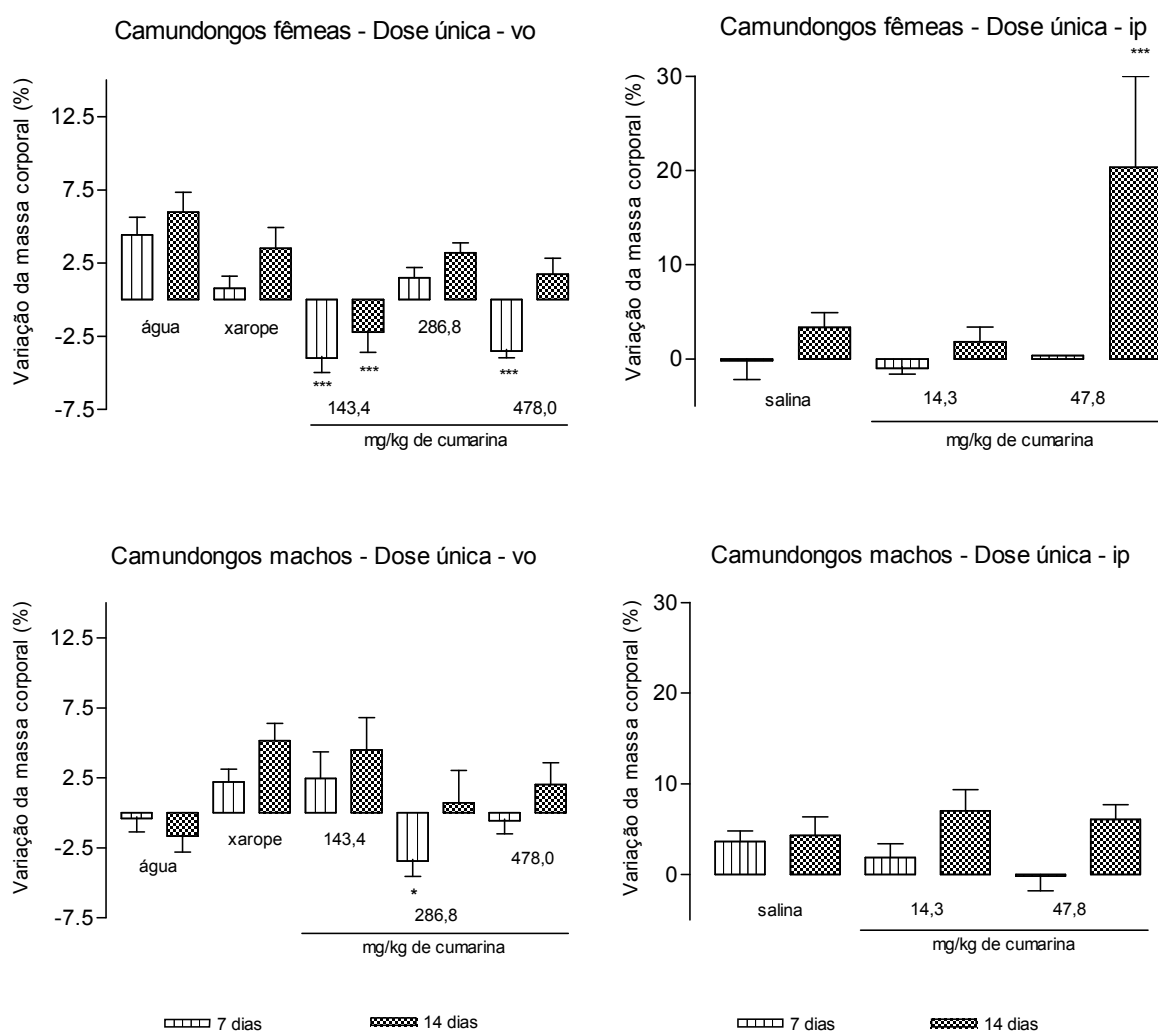


FIGURA 09 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143,4, 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8) e dos veículos água e xarope (vo); salina (ip), sobre o ganho de massa corporal relativa em camundongos após 14 dias da administração de uma única dose no 1º dia. Os resultados representam as médias ± desvio padrão de 10 animais.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – *Tukey*)

As fêmeas que receberam a dose de 143 mg/kg de cumarina apresentaram perda de massa relativa de $-2,2 \pm 4,2\%$ em comparação aos grupos controle-água e controle-xarope que apresentaram ganho de massa relativa de $6,0 \pm 4,0\%$ e $3,5 \pm 4,4\%$ respectivamente. Já, as fêmeas tratadas com as doses de 286,8 e 470 mg/kg de cumarina ganharam $3,2 \pm 2,0\%$ e $1,7 \pm 3,0\%$ de massa relativa.

A administração intraperitoneal da dose única da solução de *M. laevigata* de 14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina não alterou a massa dos machos em relação ao grupo controle-salina ($4,3 \pm 6,5\%$).

As fêmeas tratadas com as doses de 14,3 mg/kg de cumarina, por via ip ($1,9 \pm 4,6\%$) não apresentaram ganho de massa quando comparadas ao grupo controle-salina ($3,4 \pm 5,0\%$). No entanto, aquelas que foram tratadas com a dose de 47,8 mg/kg de cumarina apresentaram o ganho de massa relativa de $20,3 \pm 16,7\%$ (FIGURA 09 e TABELAS N° 04 e 05 – ANEXO).

Ratos

Após 14 dias da administração do xarope de *M. laevigata* na dose de 286,8 mg/kg de cumarina, as fêmeas tratadas com uma única dose apresentaram ganho de massa relativas menor ($3,1 \pm 2,3\%$) que as fêmeas tratadas com o xarope simples ($7,0 \pm 1,8\%$) e com as doses de 143,4 ($7,9 \pm 1,9\%$) e 478 ($6,9 \pm 3,7\%$). Nenhum dos tratamentos promoveu alteração na massa dos animais (fêmeas) quando comparado com o grupo que recebeu apenas água ($5,2 \pm 2,1\%$).

Nos machos, o ganho de massa relativa dos animais tratados com as doses de 143,4 ($6,0 \pm 2,5\%$) e 286,8 ($5,7 \pm 1,8\%$) foi menor do que o controle-água ($13,9 \pm 3,6\%$), do que o controle-xarope ($12,4 \pm 1,4\%$) e da dose de 478 mg/kg de cumarina ($17,5 \pm 5,6\%$), FIGURA 10 e TABELA N° 06 - ANEXO.

Quando a administração única de cumarina foi realizada intraperitonealmente, os machos tratados com a dose de 14,3 mg/kg de cumarina apresentaram menor ganho de massa relativa ($5,9 \pm 3,8\%$) em relação ao grupo que recebeu a dose de 47,8 mg/kg ($11,9 \pm 13,4\%$). No entanto, nenhuma das doses promoveu alteração no ganho de massa relativa em comparação com os animais do grupo controle-salina ($9,3 \pm 3,8\%$).

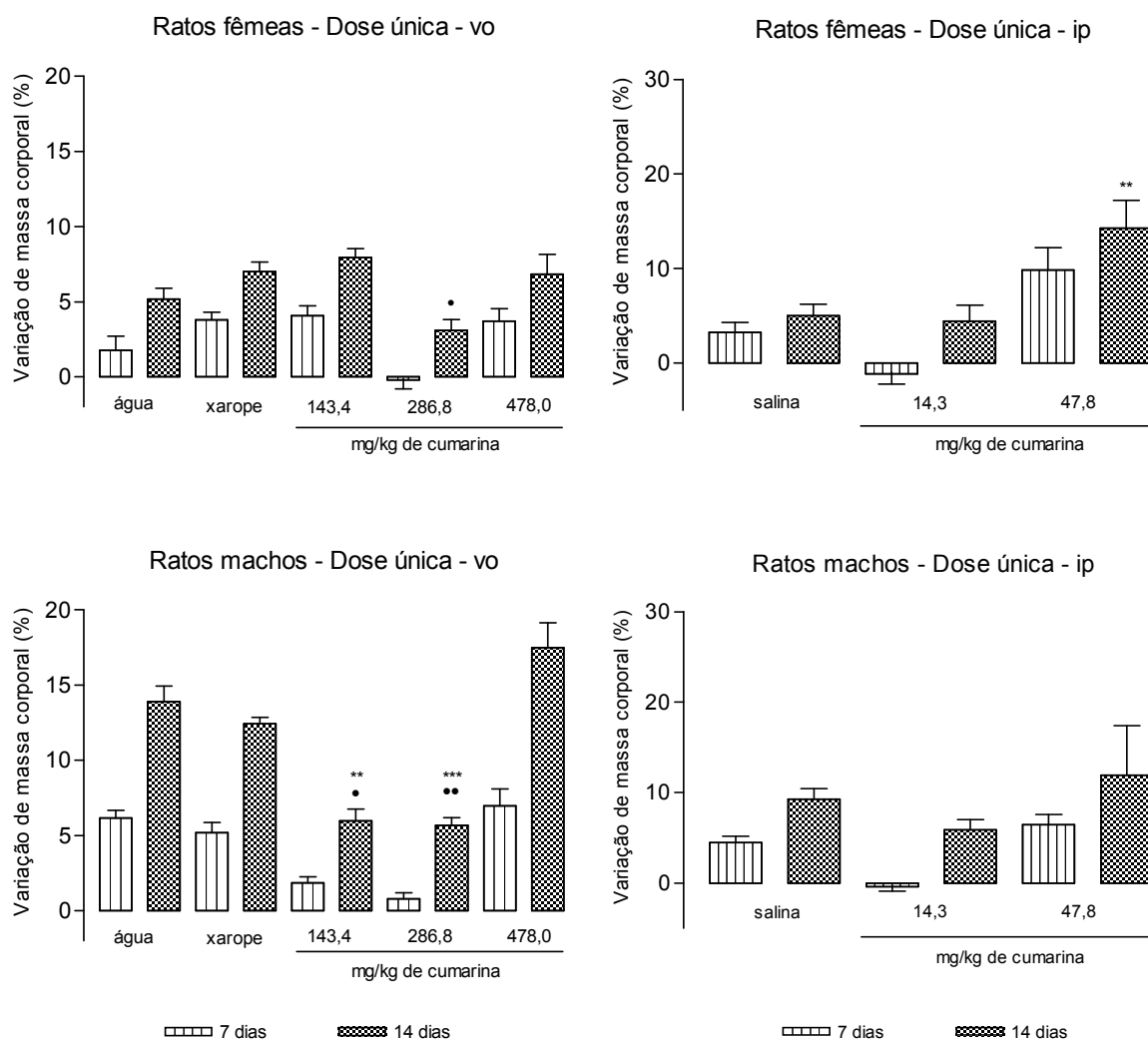


FIGURA 10 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8) e dos veículos água e xarope (vo); salina (ip), sobre o ganho de massa corporal relativa em ratos após 14 dias da administração de uma única dose no 1º dia. Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais.

** - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – em fêmeas ANOVA -Tukey; em machos *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – em fêmeas ANOVA -Tukey; em machos *Kruskal Wallis - Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Somente as fêmeas tratadas com 47,8 mg/kg de cumarina (ip) apresentaram ganho de massa corporal ($14,3 \pm 5,1\%$) em comparação ao grupo controle-salina ($5,0 \pm 3,8\%$), FIGURA 10 e TABELA Nº 06- ANEXO.

Após 28 e 90 dias de tratamento por via oral com as doses únicas repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) não foi observada nenhuma alteração

na massa relativa dos ratos machos ($20,9 \pm 8,3\%$ e $59,5 \pm 15,2\%$) e fêmeas ($12,8 \pm 4,5\%$ e $39,1 \pm 7,2\%$), FIGURA 11 e 12 e TABELA Nº 06 - ANEXO.

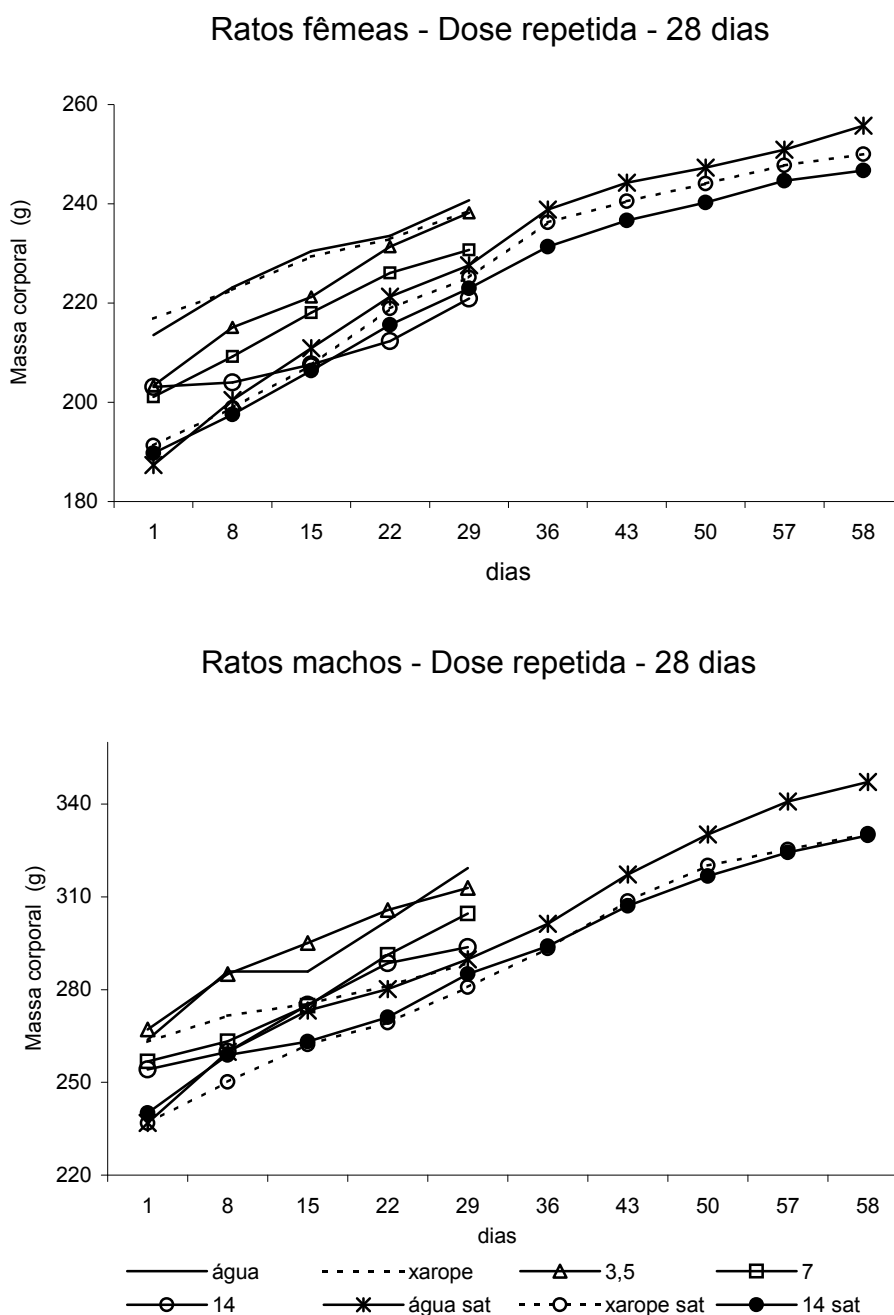


FIGURA 11 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143.4; 286,8 e 478) e dos veículos água e xarope, sobre o ganho de massa corporal relativa em ratos após dose única repetida diariamente durante 28 dias e 30 dias após a suspensão dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais.

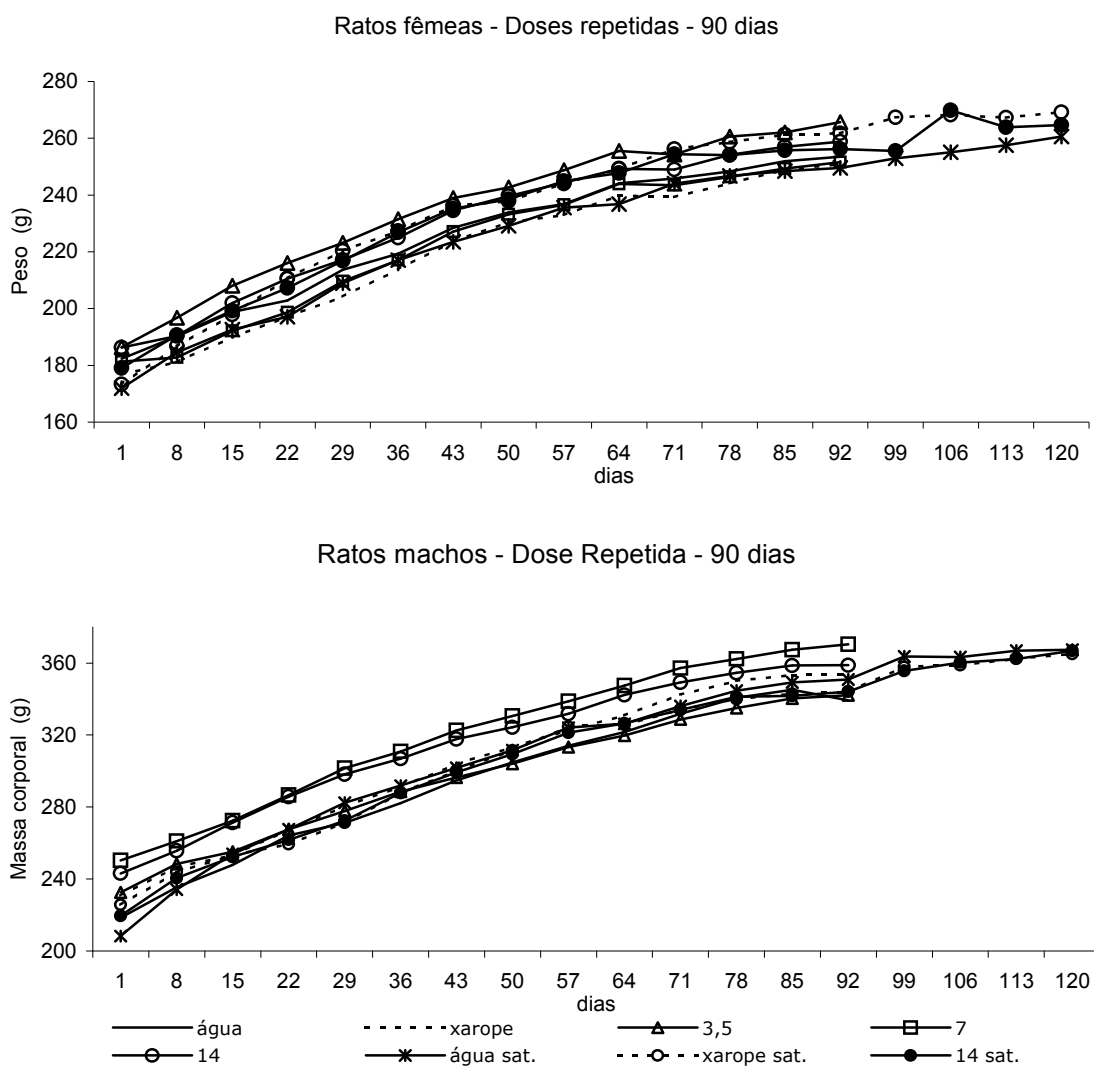


FIGURA 12 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e dos veículos água e xarope, sobre o ganho de massa corporal relativa em ratos após dose única repetida diariamente durante 90 dias 30 dias após a suspensão dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais.

5.5 – Valores de referências

Os resultados das determinações hematológicas, bioquímicas e eletrolíticas séricas bem como a pesagem relativa do fígado e dos rins dos ratos, de ambos os sexos, tratados pela via oral com água em administração única com observação após 14 dias ou administração repetida durante 28 e 90 dias além daqueles que ficaram sem tratamento por mais 30 dias após os tratamentos durante 28 e 90 dias foram tabulados com os resultados obtidos na dissertação “Determinação da toxicidade pré-clínica do extrato aquoso bruto das partes aéreas isenta de inflorescências de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) em ratos”, CAVALCANTI,

(2002). Os valores médios e o número de animais encontram-se na TABELA 07–ANEXO.

5.6 – Determinações hematológicas

5.6.1 -Tempo de coagulação sangüínea (TCS)

A dose de 47,8 mg/kg de cumarina administrada (ip) 14 dias antes da coleta

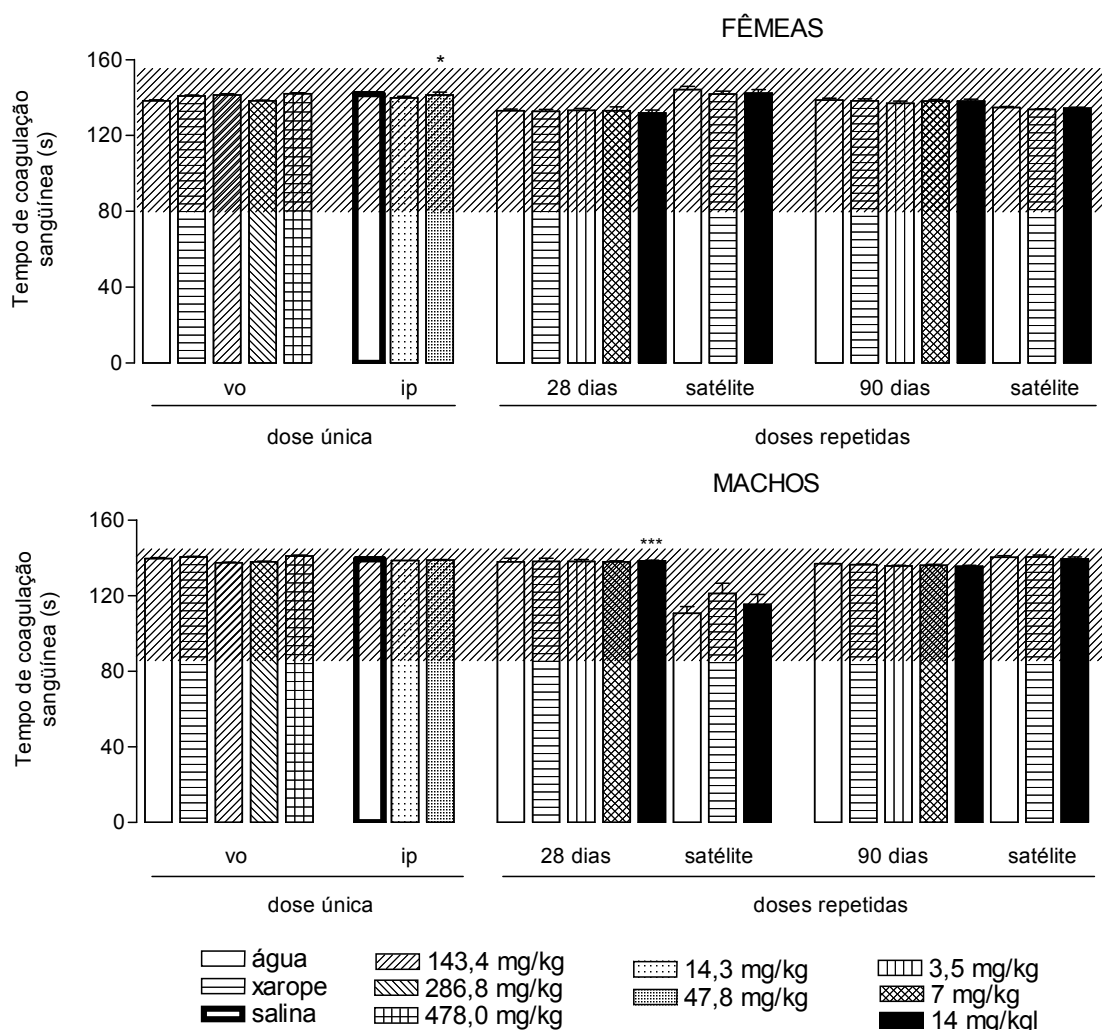


FIGURA 13 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o tempo de coagulação sangüínea de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do tempo de coagulação sangüínea de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

de sangue aumentou o TCS de $107,1 \pm 11,5$ s no controle-salina para $123 \pm 11,8$ s, nas fêmeas. Nos ratos machos, apenas o grupo tratado durante 28 dias com 14 mg/kg de cumarina (vo), apresentou redução do TCS de $129,7 \pm 15,3$ s para $101,6 \pm 16,5$ s. Todos os valores, incluindo as alterações descritas acima, estão dentro dos valores de referência da colônia, FIGURA 13 e TABELA Nº 08 - ANEXO.

5.6.2 - Hemograma

5.6.2.1 - Efeito da *M. laevigata* sobre a série eritrocitária de ratos

Eritrócitos

O número total de eritrócitos das fêmeas tratadas com o xarope de *M. laevigata* na dose única de 143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina (vo), administrado 14 dias antes da coleta de sangue, e das tratadas com dose única repetida diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) durante 28 e 90 dias e dos animais dos grupos satélites não sofreram qualquer alteração quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água e xarope. As fêmeas tratadas com uma dose única, por via ip, do extrato de *M. laevigata* (14,3 de cumarina) apresentaram aumento do nº total de eritrócitos de $7,16 \pm 0,28 \times 10^6/\text{mm}^3$ para $7,55 \pm 0,14 \times 10^6/\text{mm}^3$.

Os ratos machos tratados por vo com uma única dose do xarope (143,4 e 286,8 mg/kg de cumarina) apresentaram aumento do nº de eritrócitos de $7,46 \pm 0,41 \times 10^6/\text{mm}^3$ (água) e $7,43 \pm 0,30 \times 10^6/\text{mm}^3$ para $8,09 \pm 0,19 \times 10^6/\text{mm}^3$ e para $8,03 \pm 0,24 \times 10^6/\text{mm}^3$, respectivamente. A dose de 14,3 mg/kg de cumarina (ip) promoveu o aumento do nº total de eritrócitos de $7,38 \pm 0,57 \times 10^6/\text{mm}^3$ para $7,97 \pm 0,45 \times 10^6/\text{mm}^3$. FIGURA 14 e TABELA Nº 09 – ANEXO.

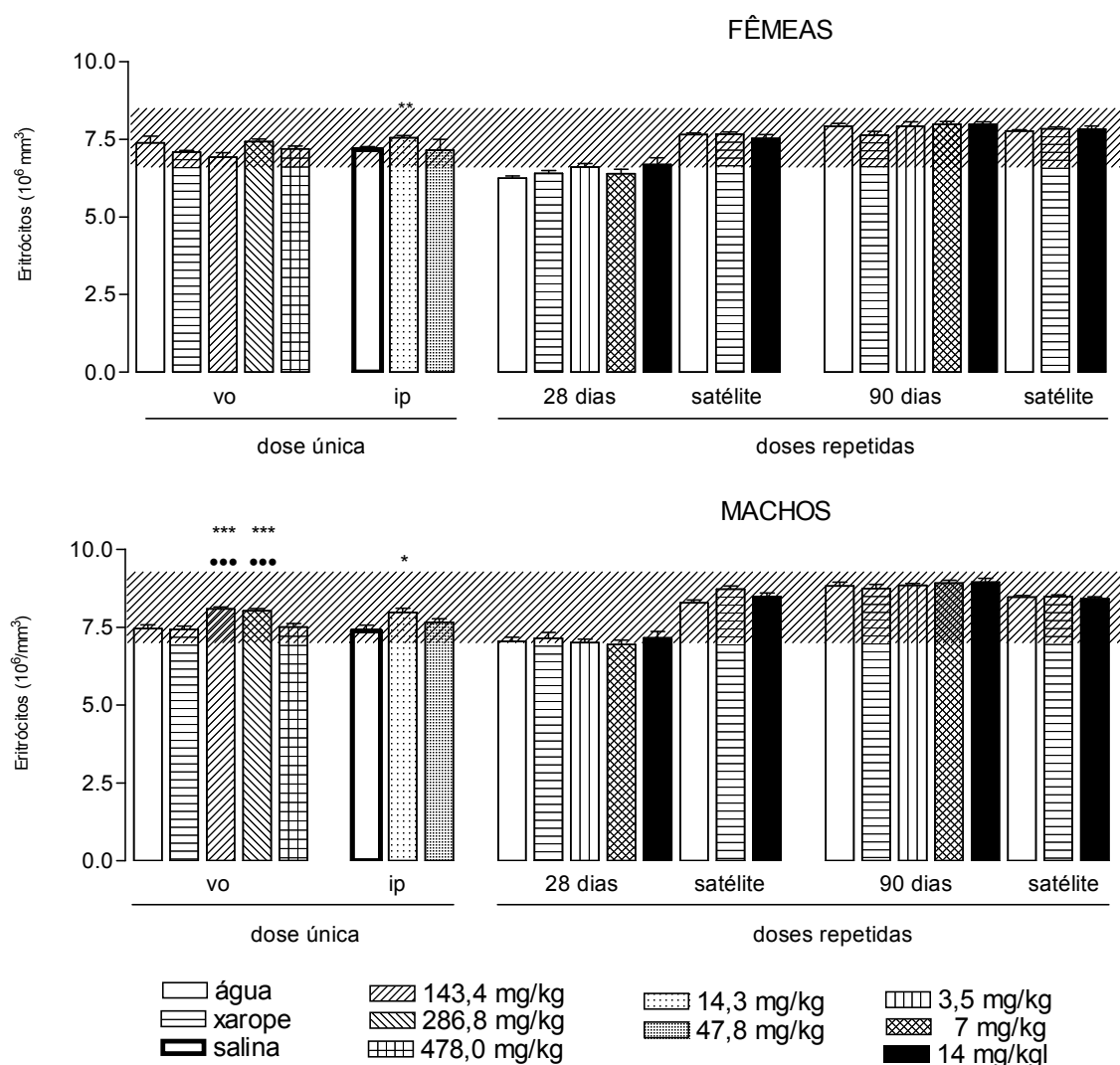


FIGURA 14 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o nº de eritrócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do nº de eritrócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

** - diferente do controle-salina ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA - *Turkey*)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA - *Turkey*)

Concentração de hemoglobina

O grupo de fêmeas tratadas durante 28 dias com a dose 3,5 mg/kg de cumarina apresentou a concentração de hemoglobina significativamente menor ($15,8 \pm 0,1$ g/dl) do que o grupo controle-xarope ($16,6 \pm 0,6$ g/dl), mas não apresentou alteração em comparação ao controle-água ($16,2 \pm 0,9$ g/dl).

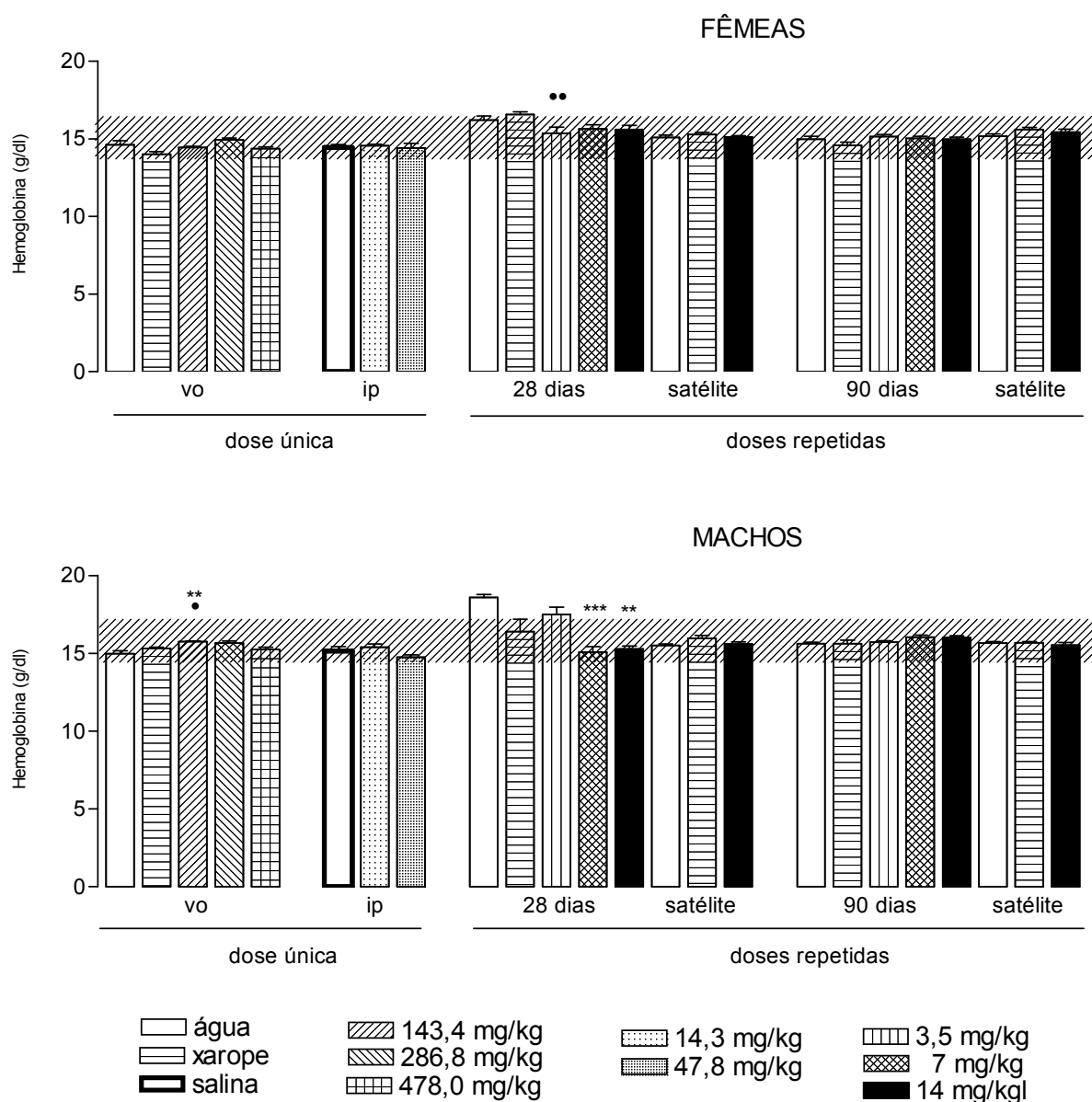


FIGURA 15 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a concentração sérica de hemoglobina de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da concentração sérica hemoglobina de ratos fêmeas e machos tratados com água.

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Os ratos machos tratados com a dose única de 143,4 mg/kg apresentaram uma maior concentração de hemoglobina ($15,8 \pm 0,1$ g/dl) do que os controles tratados com água ($14,98 \pm 0,61$ g/dl) e com xarope ($15,3 \pm 0,2$ g/dl).

Os machos tratados durante 28 dias com as doses únicas repetidas diariamente de 7 e 14 mg/kg de cumarina apresentaram a concentração de hemoglobina ($15,1 \pm 1,2$ e $15,3 \pm 0,5$ g/dl, respectivamente) menor do que o grupo controle-água ($18,6 \pm 0,6$ g/dl) mas não diferiu do controle-xarope ($16,4 \pm 2,6$ g/dl), FIGURA 15 e TABELA 10 – ANEXO.

Hematócrito

Os ratos fêmeas tratados com o extrato de *M. laevigata* (via ip) nas doses de 14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina, com o xarope de *M. laevigata* (vo) com dose repetida de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, por 90 dias, e os grupos satélite, não apresentaram qualquer alteração quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água e xarope.

As fêmeas tratadas com xarope de *M. laevigata* na dose única de 286,8 mg/kg de cumarina (vo) apresentaram aumento do hematócrito de $39,7 \pm 1,4\%$ (controle-xarope) para $42,2 \pm 1,0\%$, mas não diferiram do hematócrito do grupo controle.

As fêmeas tratadas durante 28 dias com a dose de 3,5 mg/kg de cumarina apresentaram o hematócrito menor ($46,1 \pm 5,8\%$) do que o controle xarope ($50,4 \pm 2,3\%$), mas não diferiu do valor de hematócrito do grupo controle-água ($49,4 \pm 2,0\%$).

Os ratos machos tratados com a dose única de 143,4 mg/kg de cumarina apresentaram o hematócrito maior ($43,4 \pm 0,9\%$) do que os controles água ($41,8 \pm 2,0\%$) e xarope ($42,5 \pm 0,7\%$).

Os machos tratados durante 28 dias com as doses de 7 e 14 mg/kg de cumarina ($44,8 \pm 3,8\%$ e $41,9 \pm 2,8\%$) apresentaram o hematócrito menor do que o grupo controle-água ($58,3 \pm 2,0\%$), mas não foi diferente do grupo controle-xarope ($49,6 \pm 9,2\%$), FIGURA 16 e TABELA Nº 11 – ANEXO.

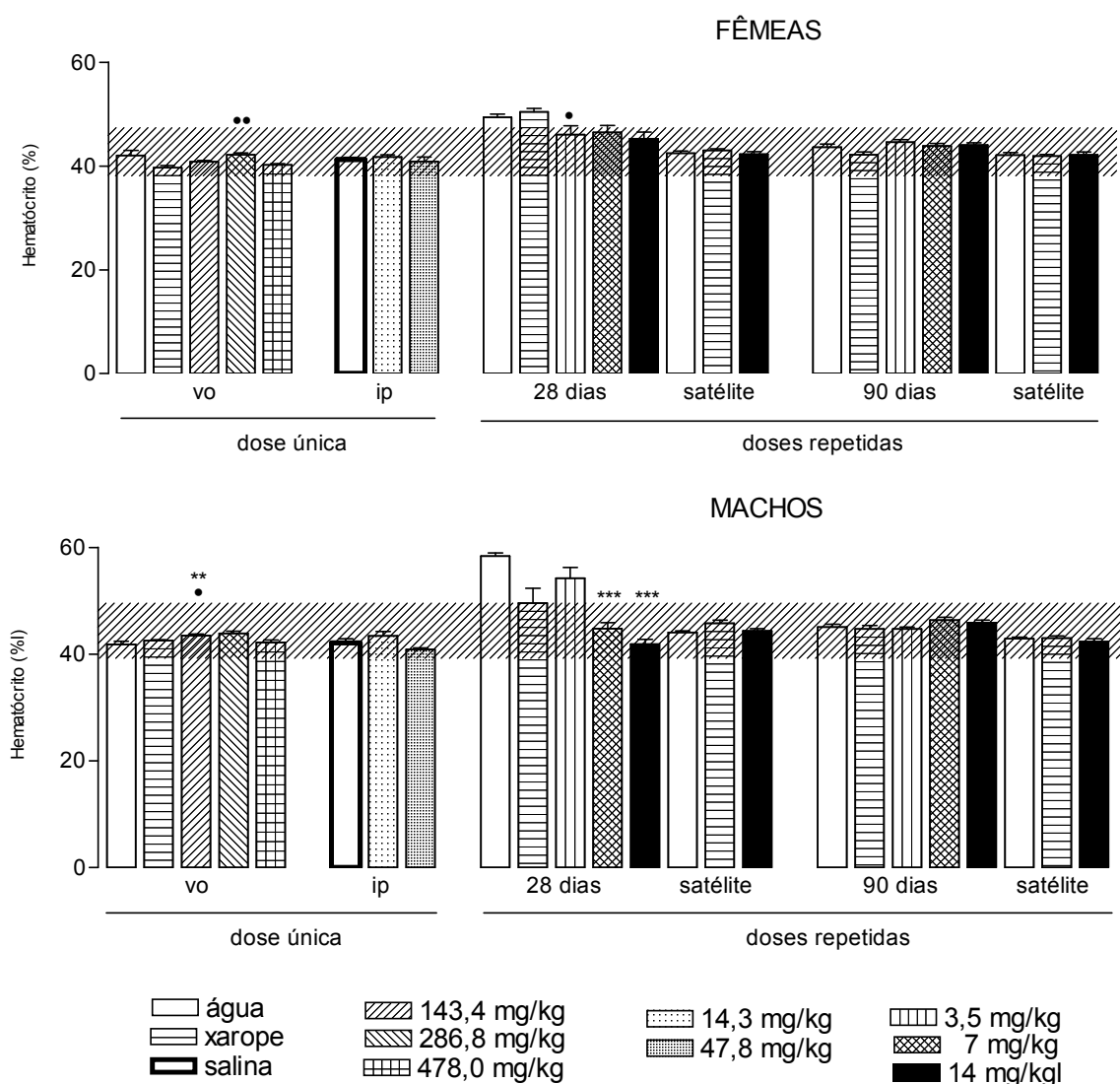


FIGURA 16 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o hematócrito de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do hematócrito de ratos fêmeas e machos tratados com água.

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Volume corpuscular médio (VCM)

Os ratos machos tratados com a dose única de 143,4 ou 286,8 mg/kg de cumarina (vo) apresentaram valores menores de VCM ($54,0 \pm 1,3$ fl e $54,6 \pm 1,0$ fl,

respectivamente) do que os animais tratados com controle-xarope ($57,1 \pm 2,4$ fl), mas não diferiram do valor de VCM dos animais tratados com água ($55,5 \pm 1,5$ fl).

Os machos tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* ($47,8$ mg/kg de cumarina), por via ip, apresentaram valor de VCM menor ($53,3 \pm 1,6$ fl) do que os animais tratados com salina ($57,1 \pm 3,5$ fl), FIGURA 17 e TABELA Nº 12 - ANEXO.

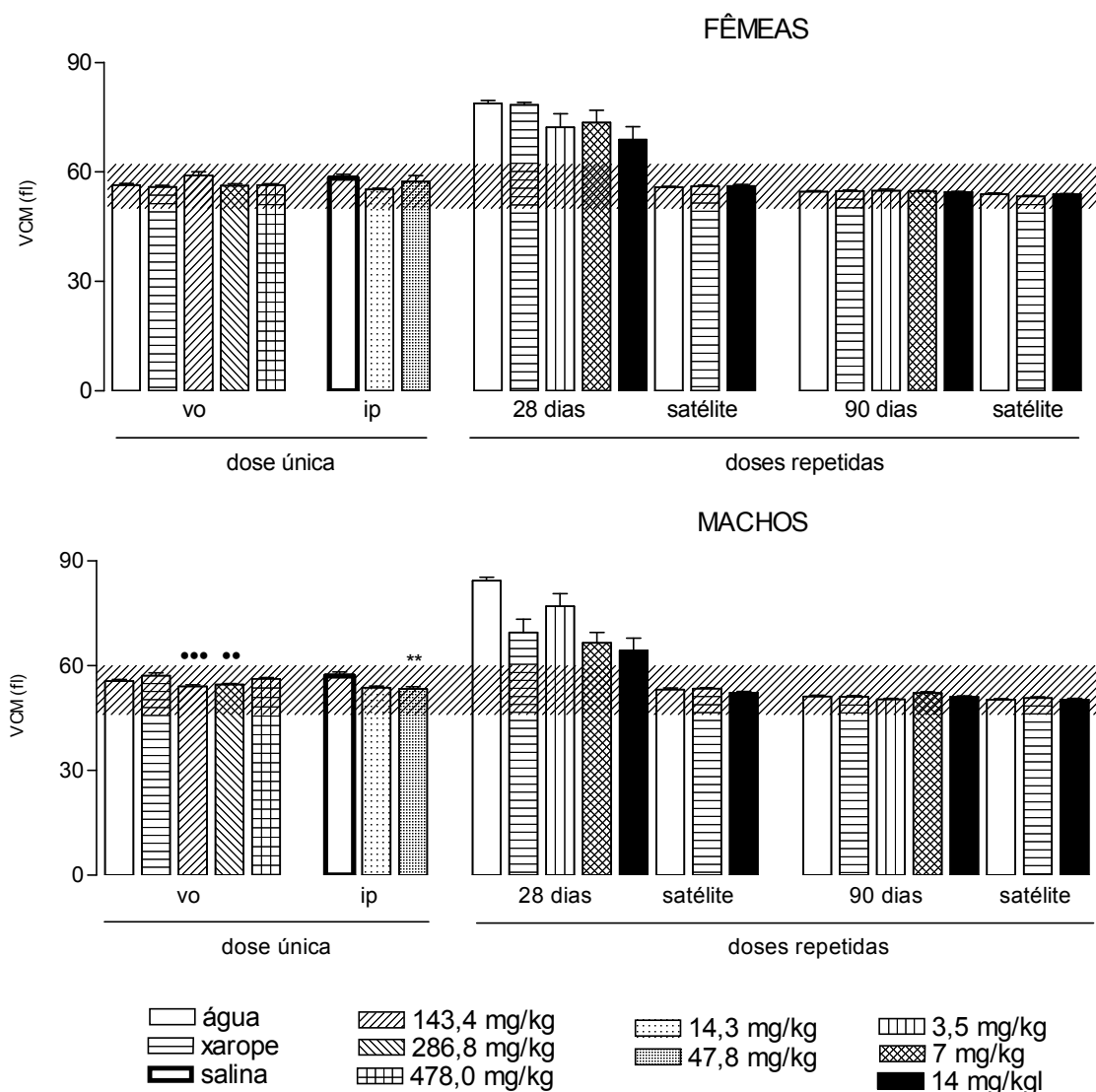


FIGURA 17 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o volume corpuscular médio (VCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do VCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.

** - diferente do controle-salina ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – ANOVA – *Tukey*)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – *Tukey*)

Hemoglobina corpuscular média (HCM)

As fêmeas tratadas com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 mg/kg de cumarina), por via ip, apresentaram menor hemoglobina corpuscular média ($19,3 \pm 0,3$ pg) em comparação com o controle-salina ($20,2 \pm 1,1$ pg).

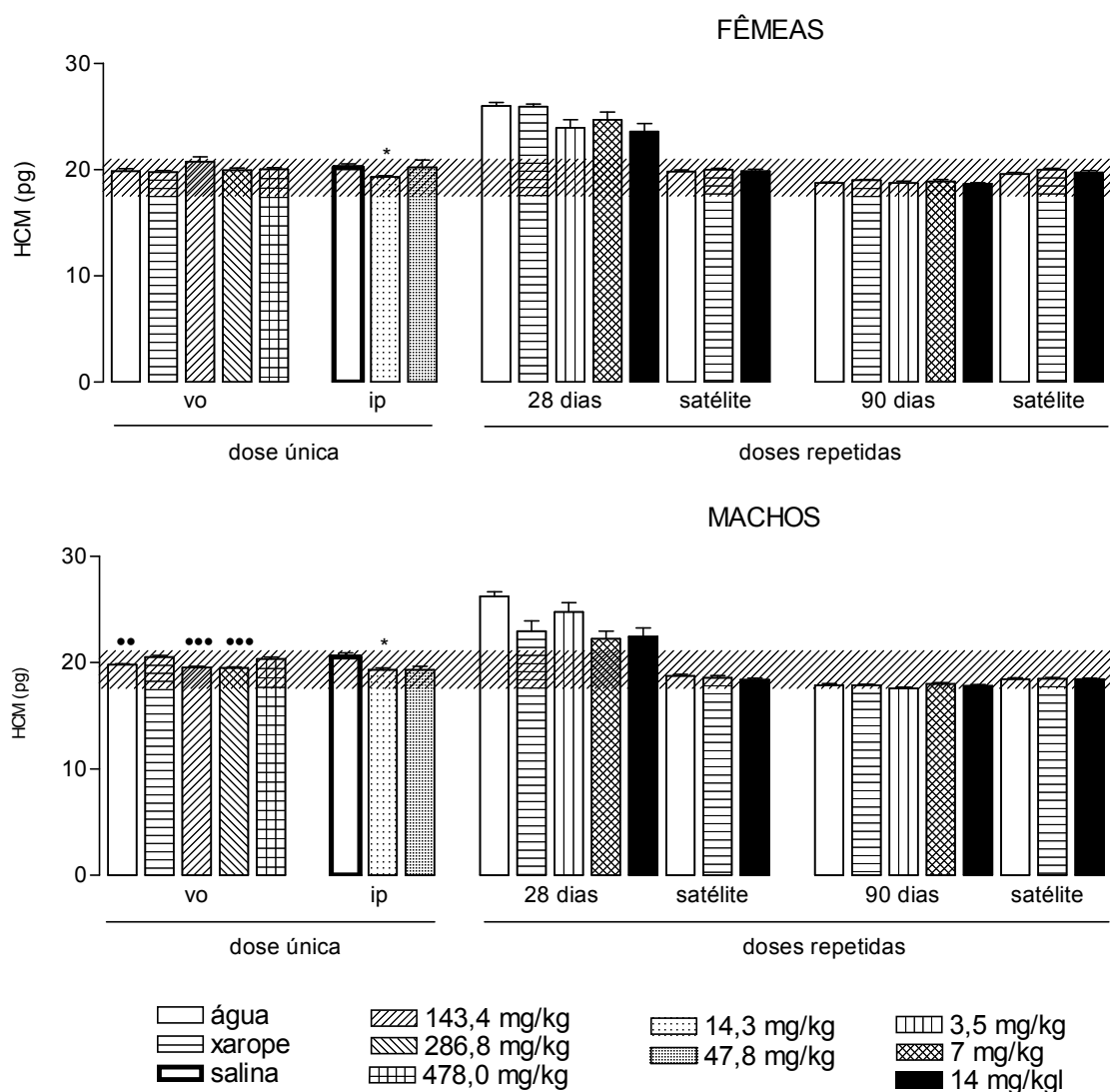


FIGURA 18 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a hemoglobina corpuscular média (HCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do HCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – Kruskal Wallis - Dunn)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

Os ratos machos tratados com xarope de *M. laevigata* com dose única de 143,4 e 286,8 mg/kg de cumarina, vo, apresentaram redução ($19,5 \pm 0,4$ pg e $19,5 \pm 0,3$ pg) na hemoglobina corpuscular média quando comparados com o controle-xarope ($20,5 \pm 0,6$ pg), mas difere não difere do controle-água ($19,8 \pm 0,4$ pg). Quando tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 mg/kg de cumarina), por via ip, apresentaram menor HCM ($19,3 \pm 0,6$ pg) do que o controle-salina ($20,5 \pm 1,2$ pg), FIGURA 18 e TABELA N° 13 - ANEXO.

Concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM)

A administração repetida por 28 dias de uma dose diária (vo) de 14 mg/kg de cumarina em ratos machos promoveu o aumento na CHCM de $31,5 \pm 1,3\%$ (controle-água) para ($35,2 \pm 2,1\%$), FIGURA 19 e TABELA N° 14 – ANEXO.

Os demais grupos tratados com xarope de *M. laevigata* em dose única (143,4; 286,8 e 478 mg/kg de cumarina) ou dose repetida (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) por via oral, durante 28 ou 90 dias não promoveram alteração na concentração hemoglobínica corpuscular média quando comparados com os grupos controle água e xarope.

Também ocorreu com os grupos tratados com a solução de *M. laevigata* por via intraperitoneal (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina) quando comparados com o controle-salina.

5.6.2.2 - Efeito da *M. laevigata* sobre a série leucocitária de ratos

Número de leucócitos

O tratamento em ratos machos com xarope de *M. laevigata* (vo) na dose única de 143,4 mg/kg de cumarina promoveu um aumento do número de leucócitos de $5,2 \pm 2,4 \cdot 10^3 \text{mm}^3$ (controle-água) para $7,9 \pm 1,3 \cdot 10^3 \text{mm}^3$, mas não foi diferente do valor obtido no controle-xarope ($8,0 \pm 3,4 \cdot 10^3 \text{mm}^3$).

As fêmeas submetidas a qualquer um dos esquemas de doses de *M. laevigata* (vo ou via ip) não apresentaram alteração em comparação aos valores obtidos nos animais tratados apenas com água ou xarope ou com salina por via ip, FIGURA 20 e TABELA N° 15 – ANEXO.

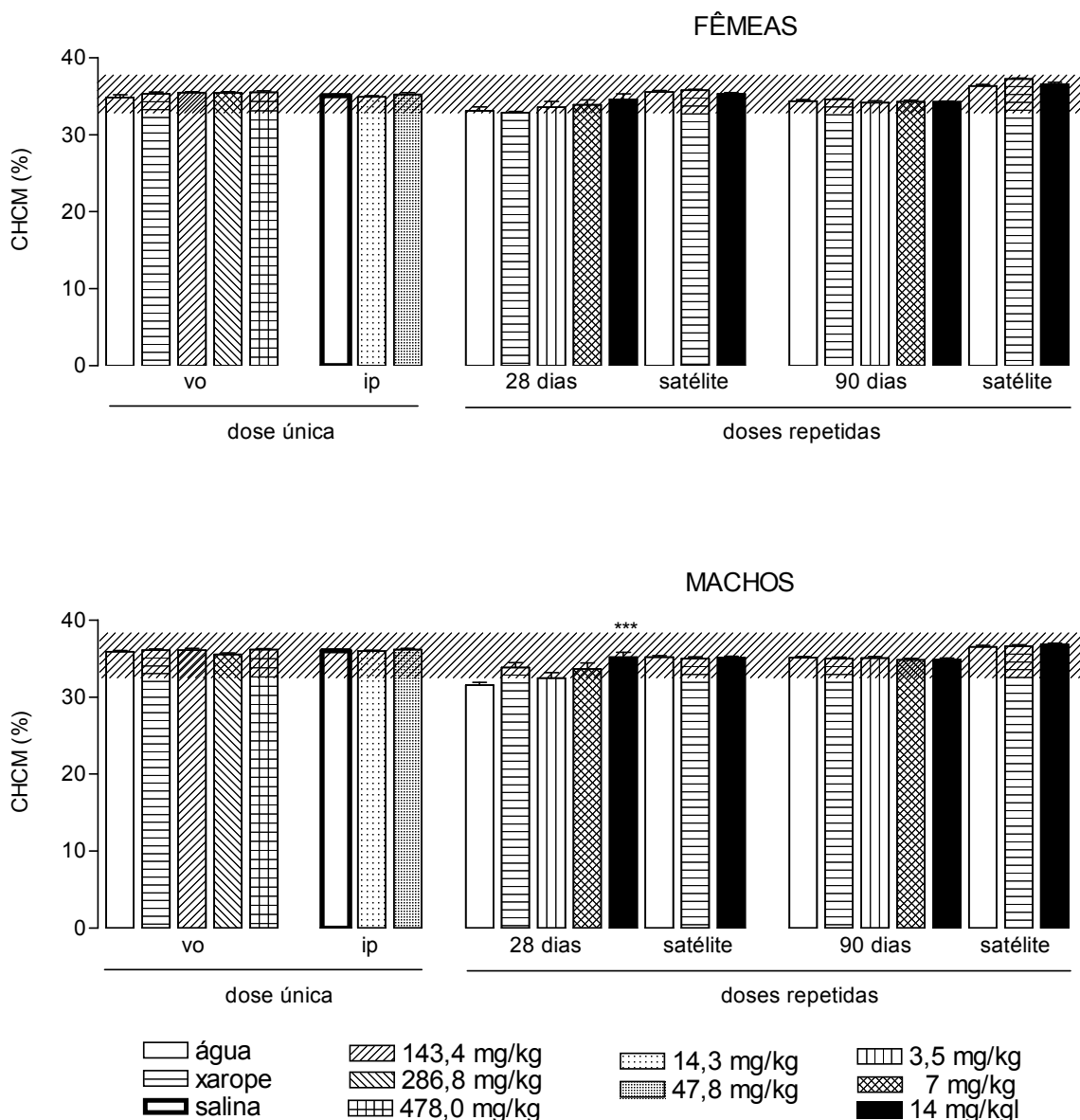


FIGURA 19 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do CHCM de ratos fêmeas e machos tratados com água.

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

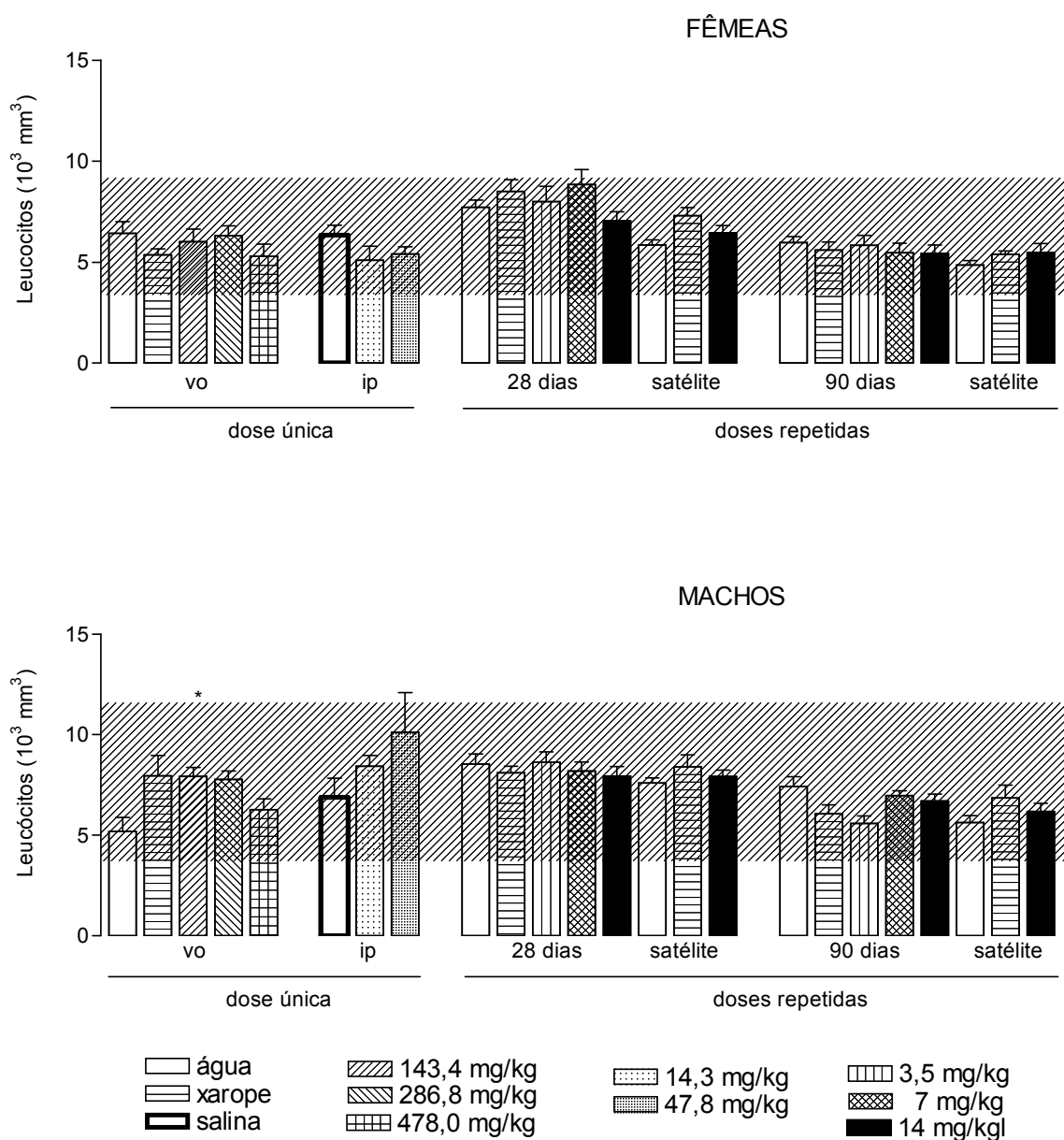


FIGURA 20 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o nº total de leucócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do nº total de leucócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Número percentual de linfócitos

O tratamento de ratos machos com o extrato de *M. laevigata* 47,8 mg/kg de cumarina, por via ip, promoveu um percentual de linfócitos menor ($55,3 \pm 11,1\%$) do que o controle-salina ($66,3 \pm 8,0\%$), FIGURA 21 e TABELA Nº 16 – ANEXO.

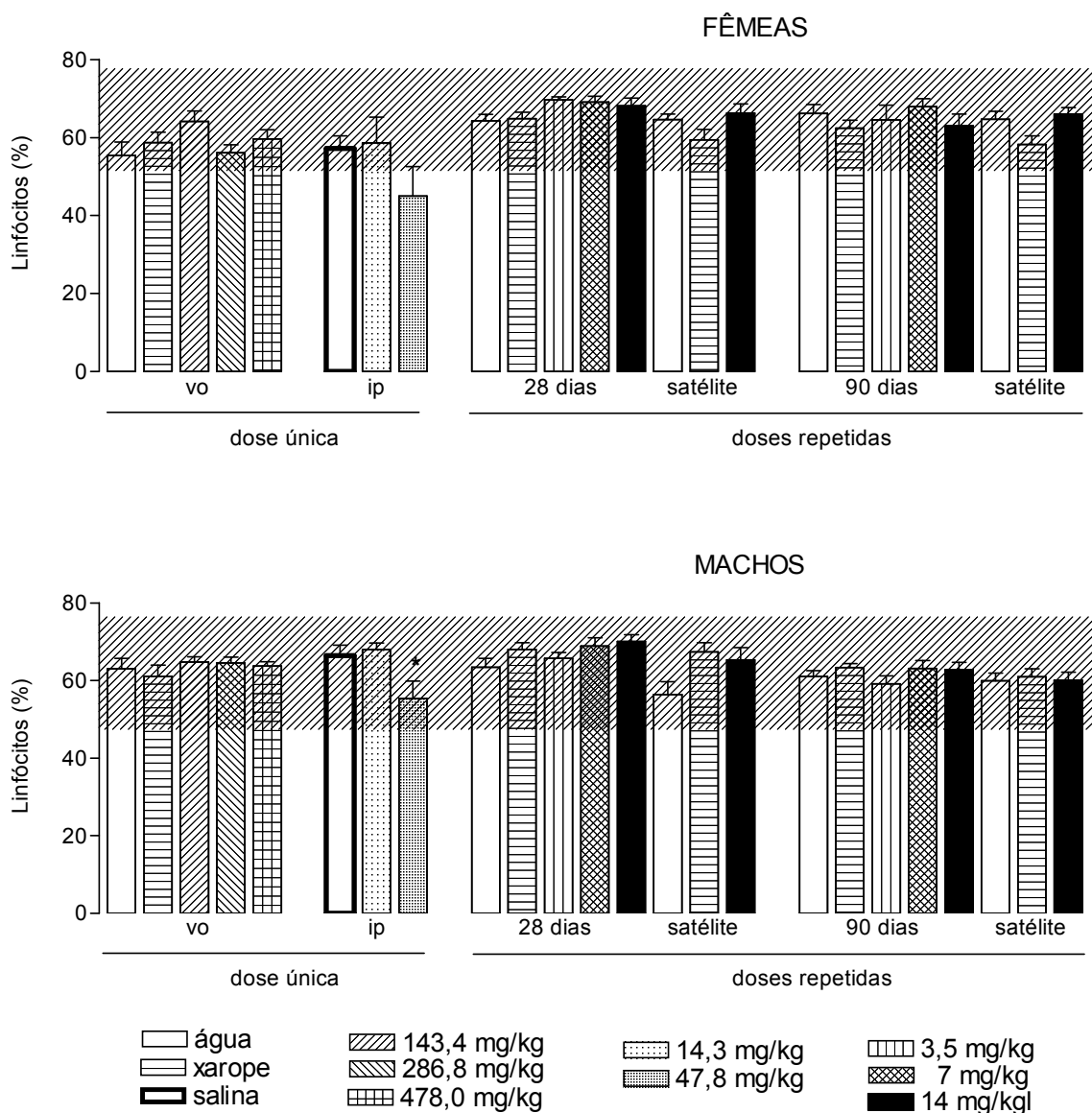


FIGURA 21 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual de linfócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual de linfócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Número percentual de neutrófilos

A administração em ratos (ambos os sexos) do xarope de *M. laevigata*, por via oral, em doses únicas (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina), em doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, vo) durante 28 ou 90 dias e os grupos satélites e ainda os animais dos tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina, ip) não produziu qualquer alteração na contagem percentual dos neutrófilos quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água, xarope e salina, FIGURA 22 e TABELA Nº 17 – ANEXO.

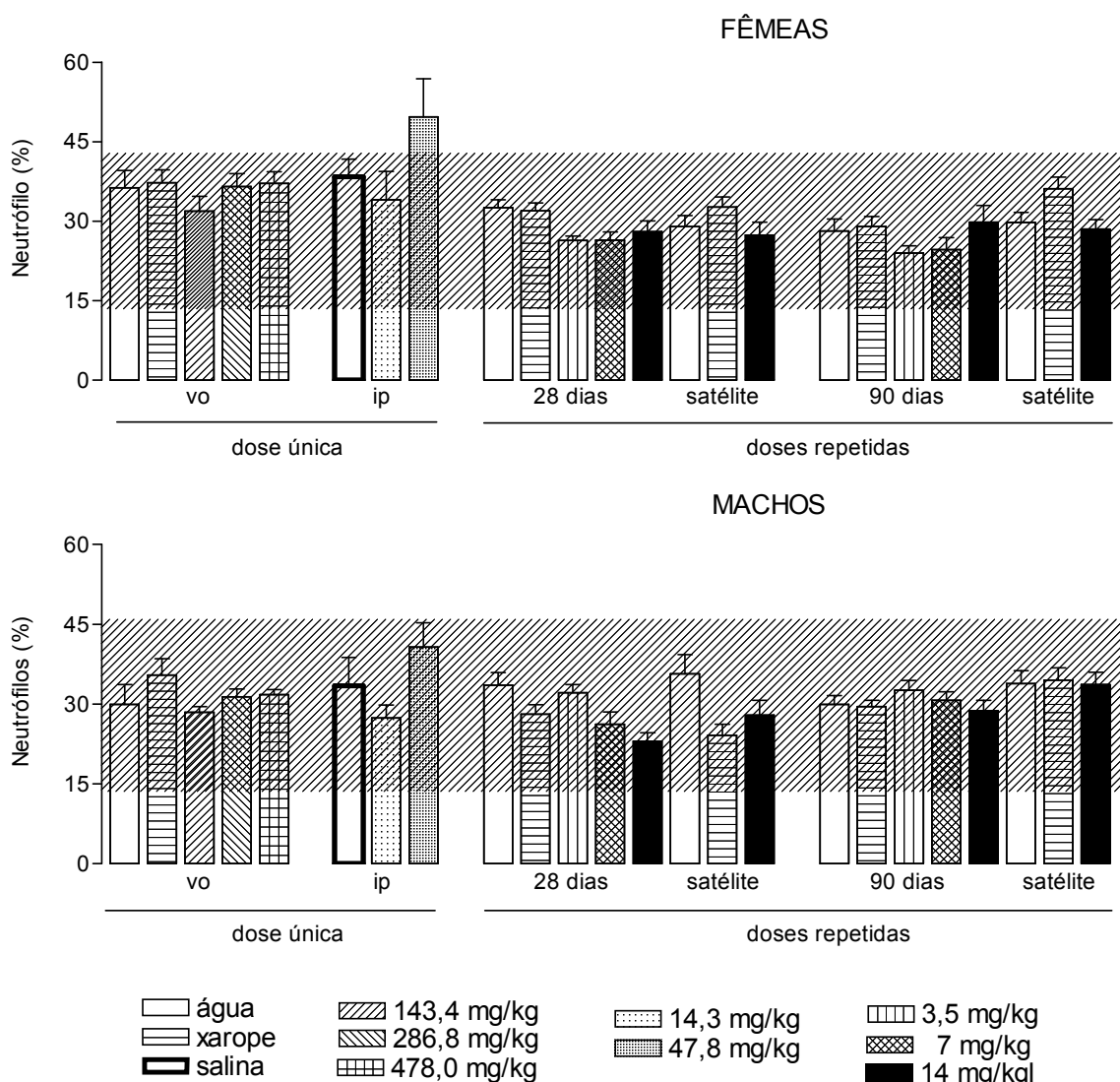


FIGURA 22 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos neutrófilos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos neutrófilos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

Número percentual de monócitos

Os ratos fêmeas tratadas durante 28 dias com a dose de 7 mg/kg de cumarina apresentaram um maior percentual de monócitos ($3,1 \pm 1,6\%$) do que o grupo de animais que recebeu apenas água ($1,5 \pm 0,5\%$), mas não foi diferente do grupo controle-xarope ($2,7 \pm 1,5\%$). Os ratos machos também tratados por 28 dias com a dose de 14 mg/kg de cumarina apresentou um maior percentual de monócitos ($5,4 \pm 2,2\%$) em relação ao controle-água ($2,6 \pm 0,9\%$) e não foi diferente do controle-xarope ($3,0 \pm 1,6\%$), FIGURA 23 e TABELA N° 18 – ANEXO.

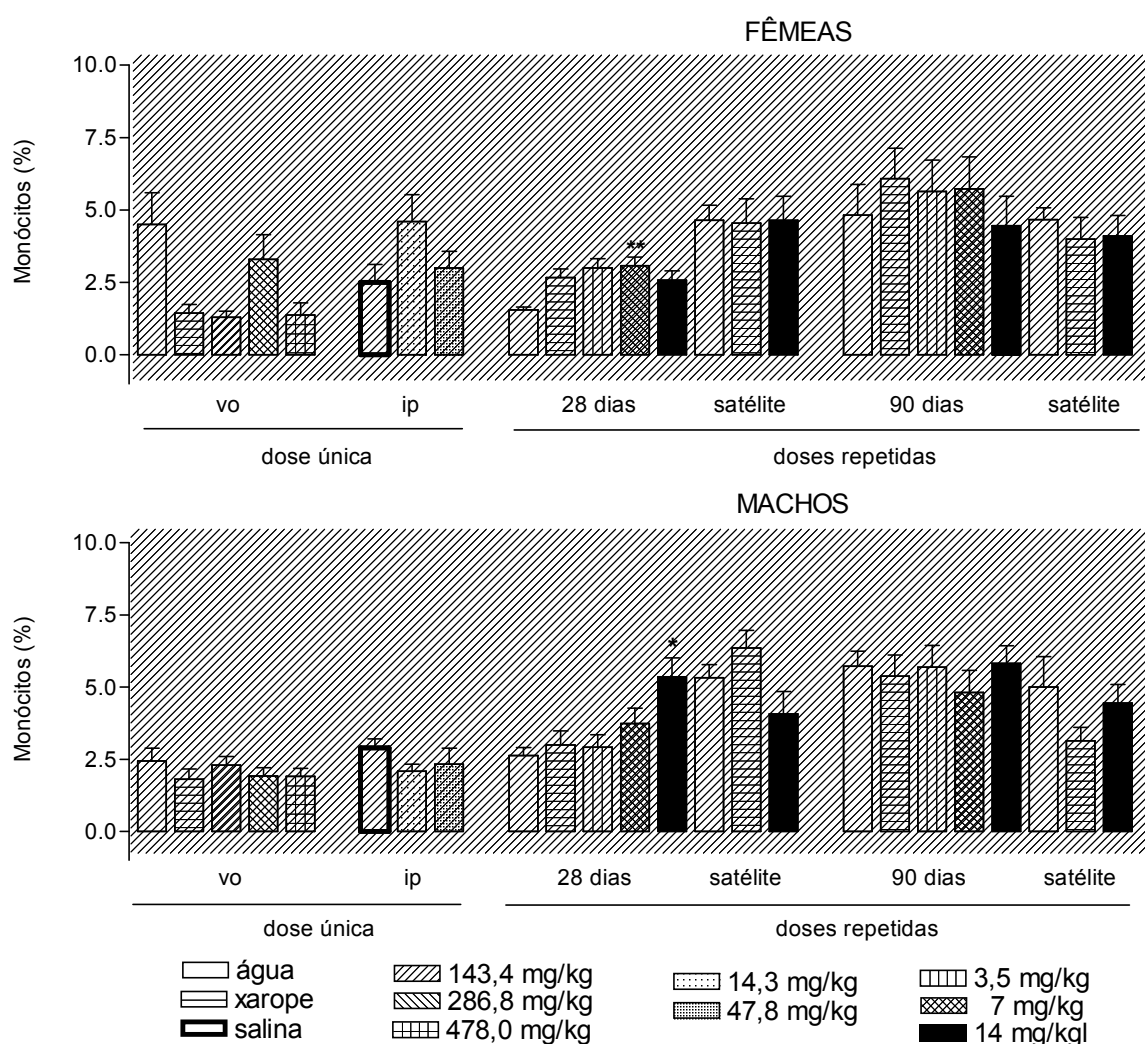


FIGURA 23 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos monócitos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos monócitos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)

Número percentual de eosinófilos

A administração em ratos (ambos os sexos) do xarope de *M. laevigata*, por via oral, em doses únicas (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina), em doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, vo) durante 28 ou 90 dias e os grupos satélites e ainda os animais tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina, ip) não produziu qualquer alteração na contagem percentual dos eosinófilos quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água, xarope e salina, FIGURA 24 e TABELA Nº 19 – ANEXO.

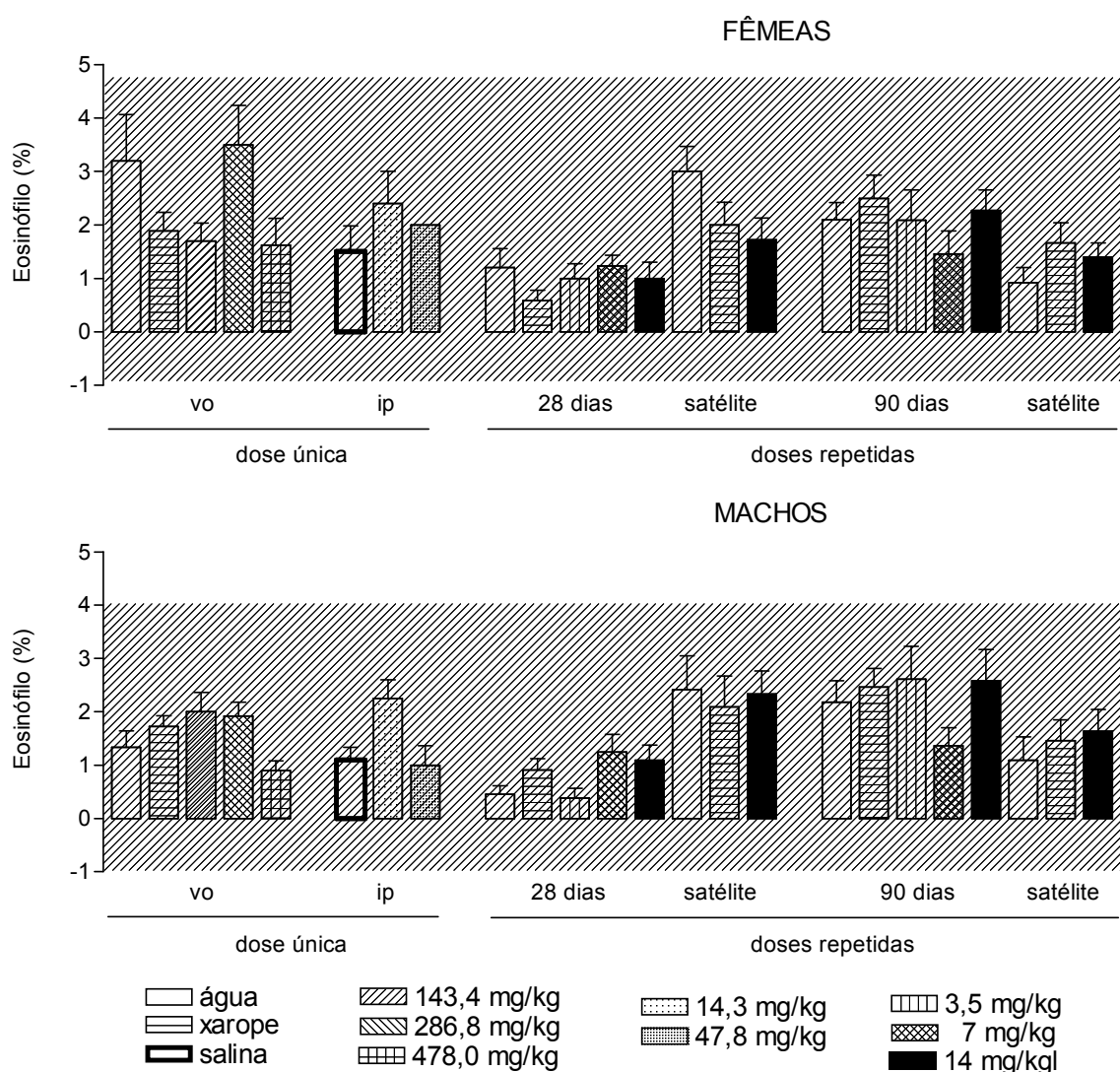


FIGURA 24 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número percentual dos eosinófilos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número percentual dos eosinófilos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

5.6.2.3 - Efeito da *M. laevigata* sobre o número de plaquetas de ratos

A administração em ratos (ambos os sexos) do xarope de *M. laevigata* (vo) com doses únicas (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina) ou com doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, vo) durante 28 e 90 dias e os grupos satélites não produziu qualquer alteração no nº de plaquetas quando comparados aos seus respectivos grupos controles tratados com água, xarope e salina.

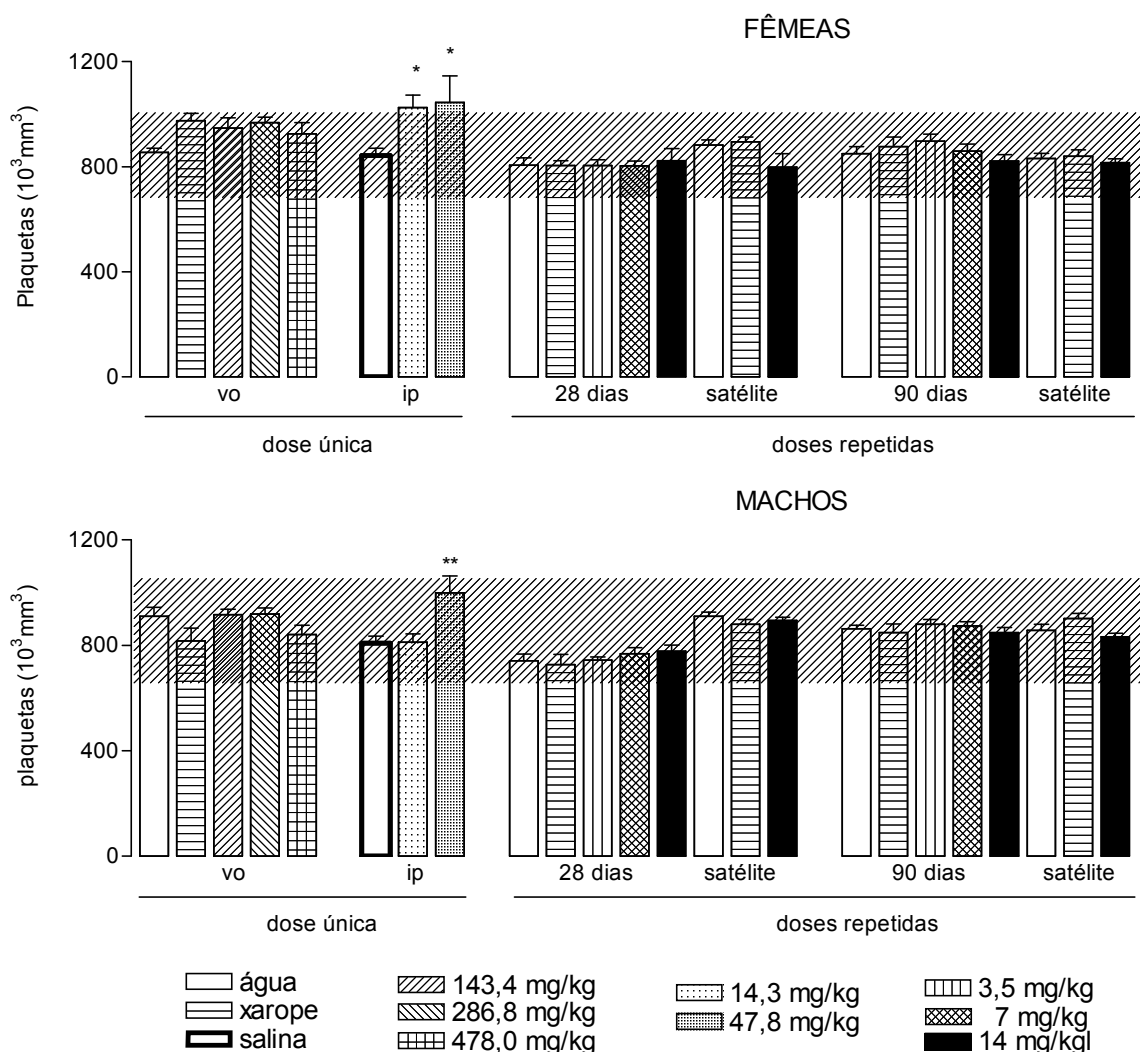


FIGURA 25 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o número de plaquetas séricas de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do número de plaquetas séricas de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

** - diferente do controle-salina ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Os ratos fêmeas tratadas com a dose única (ip) de 14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina apresentaram o número de plaquetas maior ($1.026 \pm 107 \cdot 10^3 \text{mm}^3$ e $1.045 \pm 177 \cdot 10^3 \text{mm}^3$, respectivamente) do que controle de salina ($843 \pm 87 \cdot 10^3 \text{mm}^3$). Nos machos, a dose de 47,8 apresentou o número plaquetas maior ($999 \pm 156 \cdot 10^3 \text{mm}^3$) do que o grupo controle-salina ($809 \pm 83 \cdot 10^3 \text{mm}^3$), FIGURA 25 e TABELA N° 20 – ANEXO.

5.7 – Determinações bioquímicas e eletrolíticas séricas

5.7.1 - Provas de função hepática

5.7.1.1 - Proteínas totais

O tratamento das fêmeas com o xarope de *M. laevigata* com uma única dose (vo) de 286,8 reduziu os níveis de proteínas totais de $6,67 \pm 0,13 \text{ g/dl}$ (controle-água) e de $6,68 \pm 0,18 \text{ g/dl}$ (controle-xarope) para $6,36 \pm 0,16 \text{ g/dl}$. Quando o extrato de *M. laevigata* foi administrado em dose única (via ip) de 14,3 e de 47,8 os valores das proteínas totais foram superiores ($6,49 \pm 0,16 \text{ g/dl}$ e $6,46 \pm 0,12 \text{ g/dl}$, respectivamente) aos obtidos no controle-salina ($6,27 \pm 0,12 \text{ g/dl}$).

As fêmeas tratadas com xarope de *M. laevigata* nas doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, vo) durante 28 ou 90 dias e os grupos satélites, não sofreram qualquer alteração quando comparados aos valores de proteínas totais obtidos nos grupos controles de água e xarope.

Os ratos machos tratados com uma dose única do xarope de *M. laevigata* (143,4 e 286,8 mg/kg de cumarina) apresentaram redução nos níveis de proteínas totais séricas de $6,15 \pm 0,25 \text{ g/dl}$ (controle-água) e de $6,12 \pm 0,28 \text{ g/dl}$ (controle-xarope) para $5,56 \pm 0,21 \text{ g/dl}$ e $5,63 \pm 0,31 \text{ g/dl}$, respectivamente. Quando os machos foram tratados com extrato de *M. laevigata* na dose única, via ip, de 14,3 mg/kg de cumarina a concentração de proteínas totais também foi reduzida de $6,09 \pm 0,30 \text{ g/dl}$ (controle-salina) para $5,65 \pm 0,22 \text{ g/dl}$. FIGURA 26 e TABELA N° 21 - ANEXO.

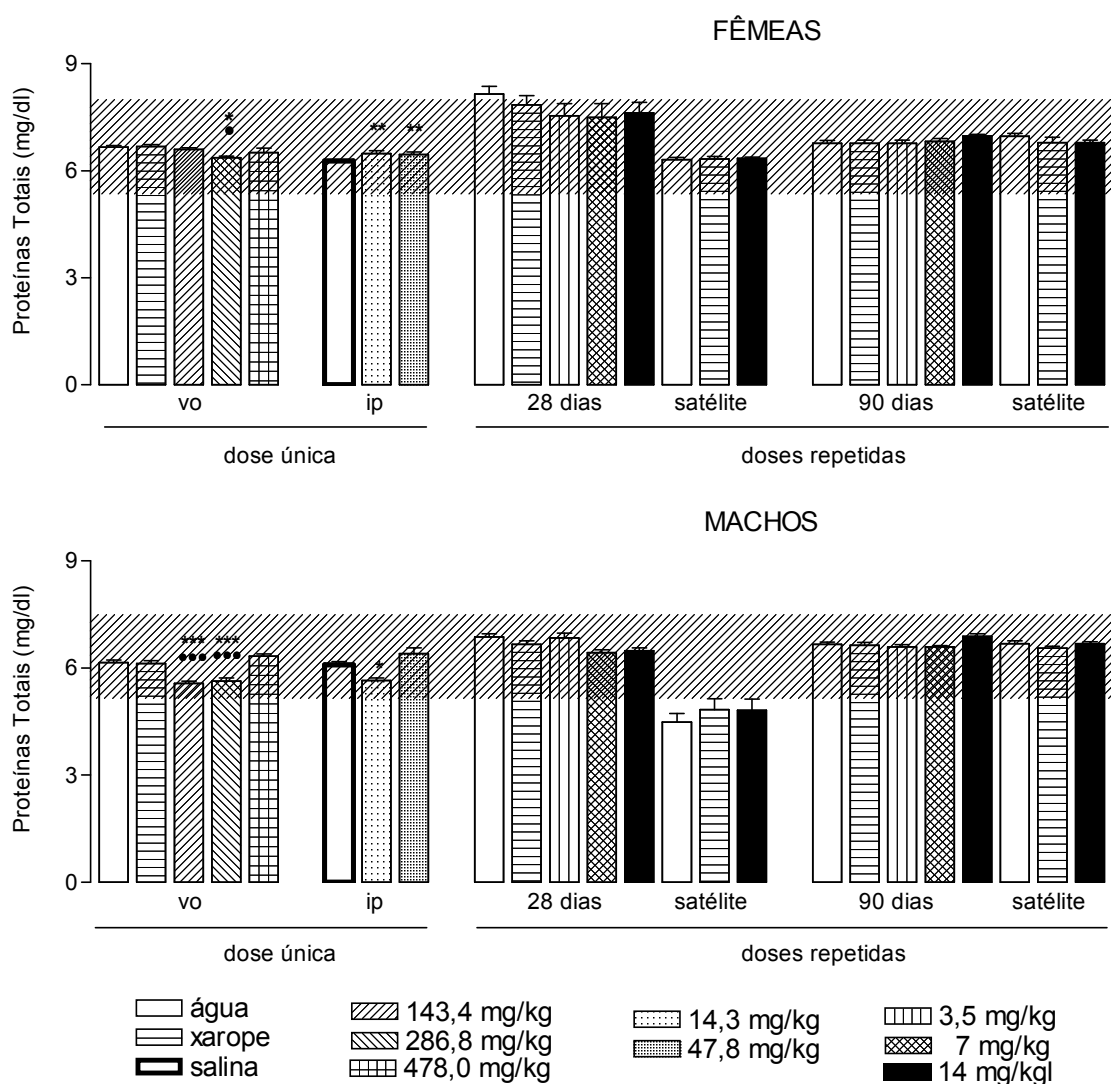


FIGURA 26 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre as proteínas totais de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) das proteínas totais de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água (fêmeas: $p < 0,05$ – ANOVA – Tukey; machos: $p < 0,05$ – Kruskal Wallis - Dunn)

** - diferente do controle-salina ($p < 0,01$ – Kruskal Wallis - Dunn)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

5.7.1.2 - Albumina

Nos machos em que foi administrada a dose única de 286,8 mg/kg de cumarina os níveis de albumina sérica foram menores ($3,68 \pm 0,11$ g/dl) do que os níveis de albumina sérica do grupo controle-água ($3,85 \pm 0,12$ g/dl) e não foi

diferente do controle-xarope ($3,81 \pm 0,16$ g/dl). Naqueles tratados durante 90 dias com a dose repetida de 7 mg/kg de cumarina os níveis de albumina sérica foram menores ($3,71 \pm 0,09$ g/dl) do que os níveis do controle-água ($3,91 \pm 0,13$ g/dl) e não foram diferentes do controle-xarope ($3,85 \pm 0,12$ g/dl), FIGURA 27 e TABELA N° 22 – ANEXO.

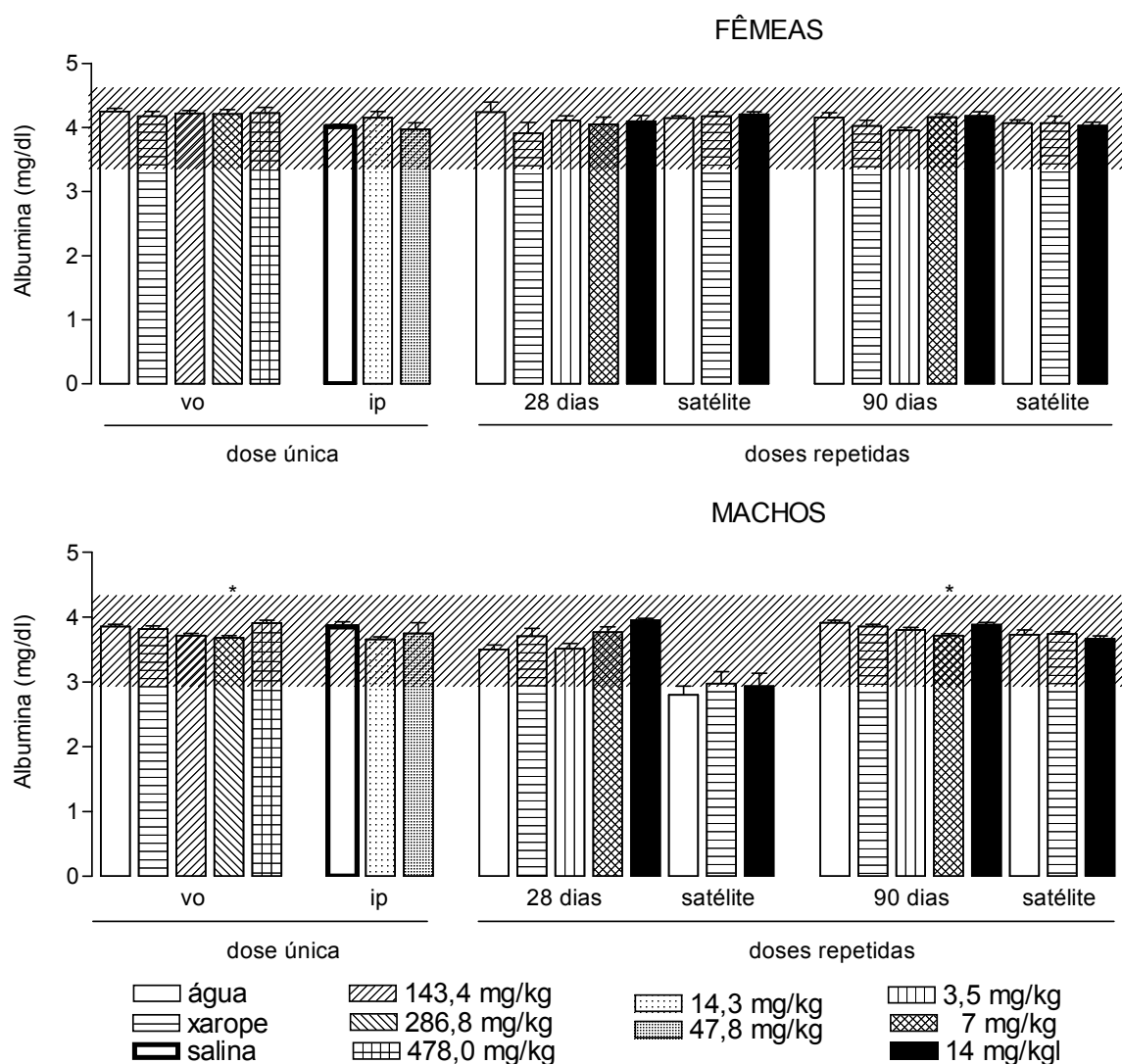


FIGURA 27 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a albumina sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da albumina sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

- - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

5.7.1.3 - Colinesterase

A administração em ratos fêmeas do xarope de *M. laevigata* (vo), na dose única de 143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina, na dose repetida diariamente de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina (vo) por 28 e 90 dias, os grupos satélites respectivos e os tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina), por via ip, não provocou alteração na dosagem sérica da colinesterase quando comparados aos seus respectivos grupos controles água, xarope e salina.

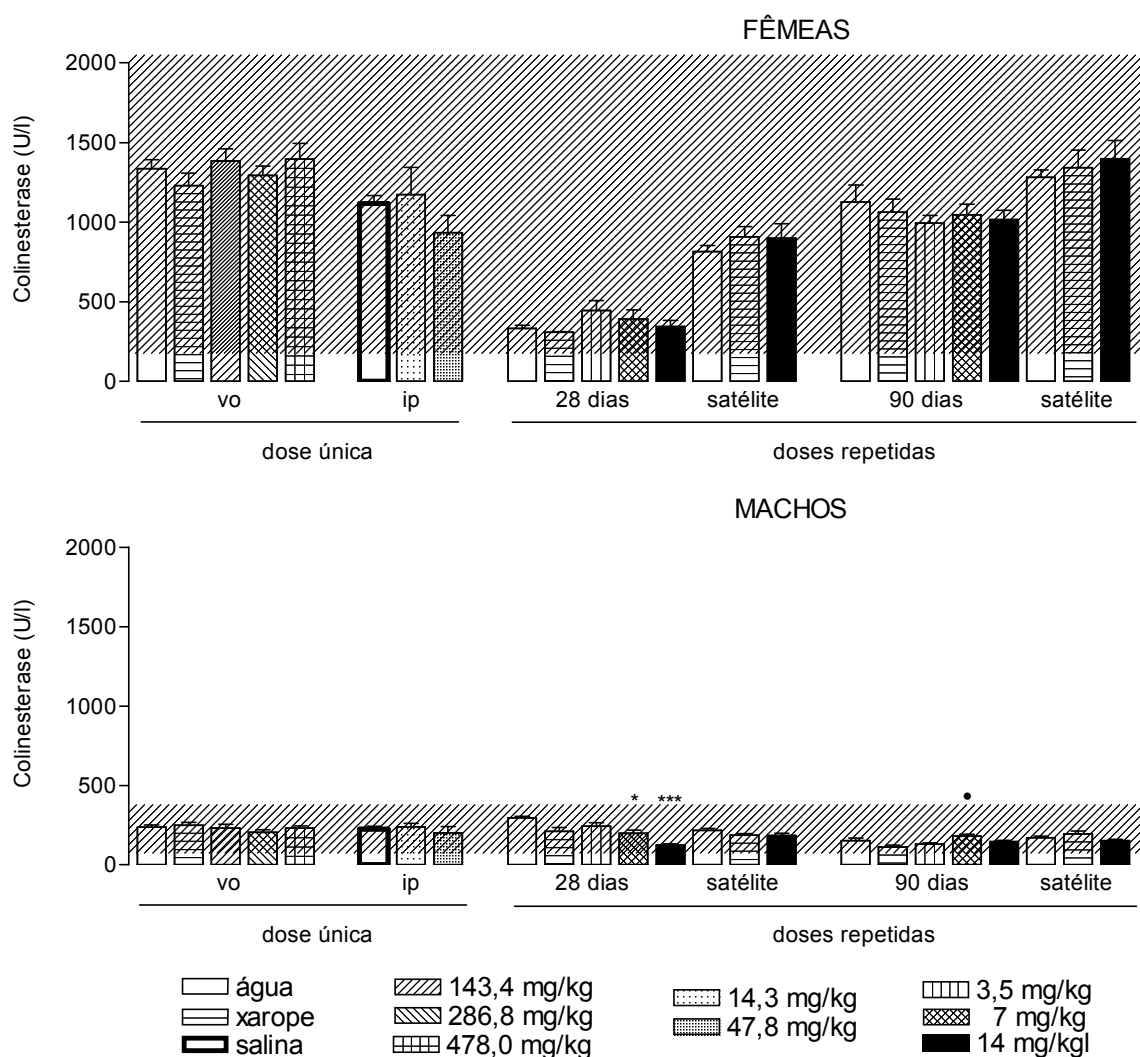


FIGURA 28 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a colinesterase sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da colinesterase sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – ANOVA – *Tukey*)

Ratos machos tratados durante 28 dias com o xarope de *M. laevigata*, vo, nas doses repetidas diariamente de 7 e 14 mg/kg de cumarina apresentaram concentração de colinesterase sérica menor $198,9 \pm 72,7$ U/l e $124,7 \pm 28,3$ U/l, respectivamente, do que o grupo controle-água ($295,3 \pm 33,3$ U/l) e não foram diferentes do controle-xarope ($210,7 \pm 82,9$ U/l). Nos animais machos tratados por 90 dias com a dose repetida de 7 mg/kg de cumarina a dosagem de colinesterase sérica foi maior ($179,8 \pm 48,6$ U/l) do que no controle-xarope ($113,4 \pm 36,9$ U/l), mas não foi diferente do controle de água ($154,1 \pm 47,7$ U/l), FIGURA 28 e TABELA N° 23 – ANEXO.

5.7.1.4 - Triglicerídeos, Colesterol e HDL-colesterol (Lipídios)

A administração em ratos (ambos os sexos) do xarope de *M. laevigata*, por via oral, em doses únicas (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina), em doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) durante 28 e 90 dias e os grupos satélites e ainda os animais tratados com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina, via intraperitoneal) não produziu qualquer alteração na dosagem sérica dos triglicerídeos, do colesterol e do HDL-colesterol quando comparados aos seus respectivos grupos controles água, xarope e salina, FIGURAS 29, 30 e 31 e TABELAS N° 24, 25 e 26 – ANEXO.

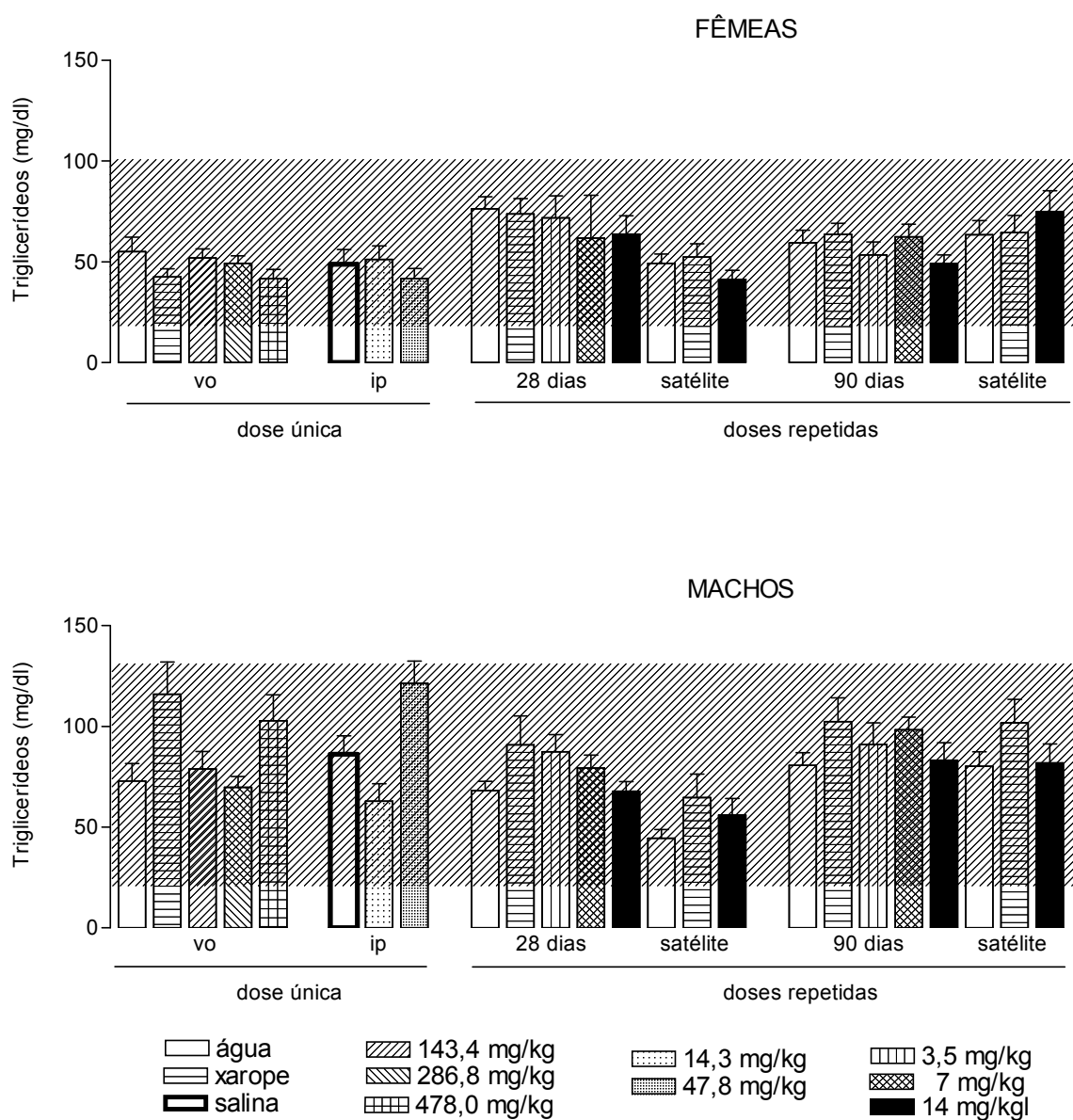


FIGURA 29 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre os triglicerídeos séricos de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) dos triglicerídeos séricos de ratos fêmeas e machos tratados com água.

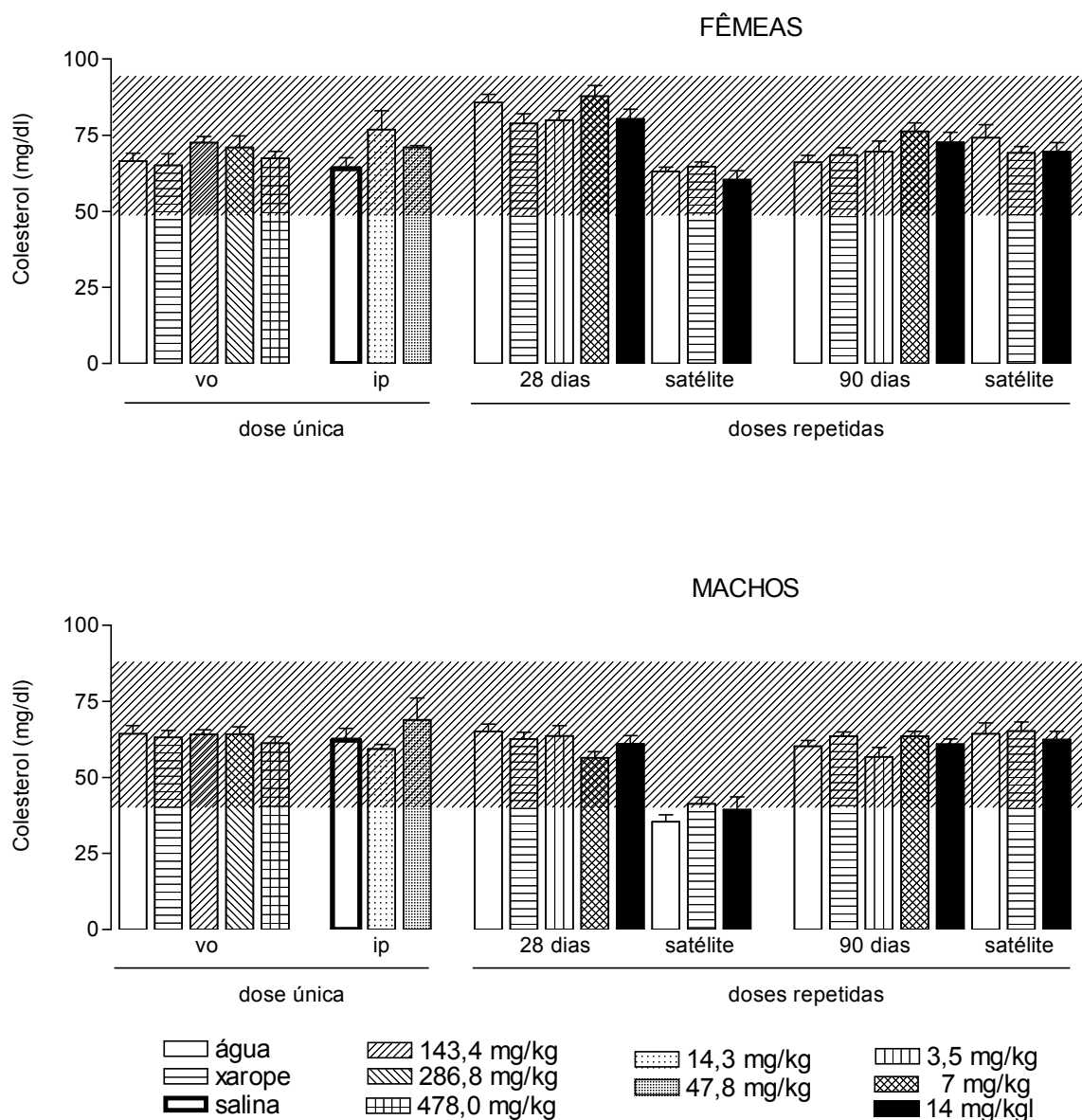


FIGURA 30 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o colesterol sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do colesterol sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água.

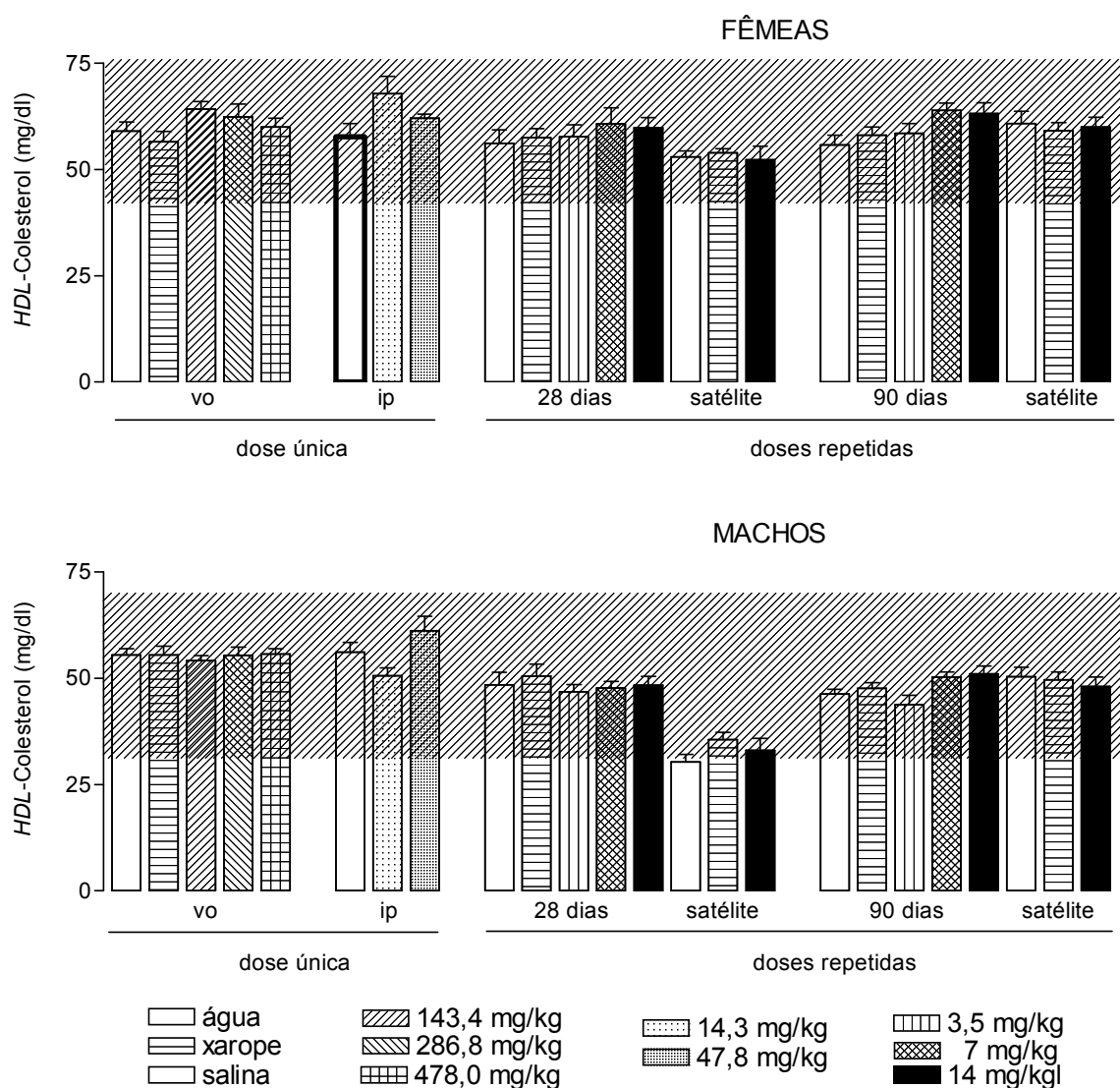


FIGURA 31 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o *HDL*-colesterol de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do *HDL*-colesterol de ratos fêmeas e machos tratados com água.

5.7.1.5 - Bilirrubina total

As fêmeas tratadas com uma dose única (vo) do xarope de *M. laevigata* (143,4 e 478 mg/kg de cumarina) e a do grupo controle-xarope apresentaram a concentração de bilirrubinas totais menores ($0,02 \pm 0,01$ g/dl, $0,02 \pm 0,02$ g/dl e $0,02 \pm 0,01$ g/dl, respectivamente) do que as fêmeas tratadas apenas com água ($0,07 \pm$

0,02 g/dl). Já as tratadas com a dose única de 286,8 mg/kg de cumarina apresentaram concentrações de bilirrubinas maiores ($0,09 \pm 0,01$ g/dl) quando comparadas com as concentrações determinadas nos grupos controle-água ($0,07 \pm 0,02$ g/dl) e controle-xarope ($0,02 \pm 0,01$ g/dl). FIGURA 32 e TABELA N° 27 – ANEXO.

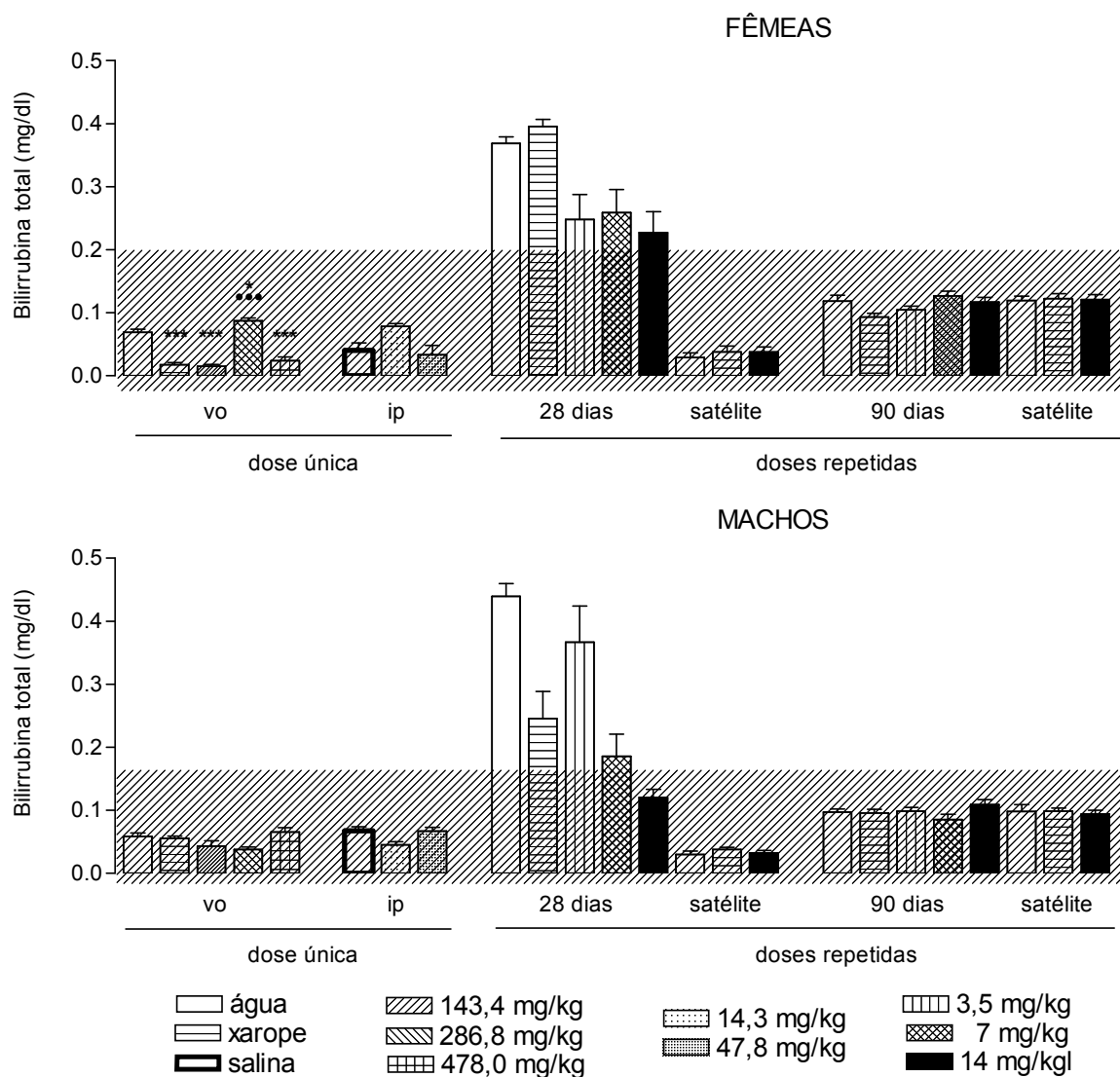


FIGURA 32 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a bilirrubina total de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da bilirrubina total de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

5.7.1.6 - Bilirrubina direta e Gama-glutamilttransferase

Não foi possível determinar os níveis séricos de bilirrubina direta e gama-glutamilttransferase, pois várias amostras apresentaram valores inferiores ao limite mínimo de sensibilidade do equipamento.

5.7.1.7 - Fosfatase alcalina (ALP)

A administração em ratos fêmeas do xarope de *M. laevigata* (vo), com doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina), durante 28 ou 90 dias e os grupos satélites, além daquelas tratadas com uma dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina), por via ip, não provocaram alteração na dosagem sérica da fosfata alcalina quando comparadas aos seus respectivos grupos controles água e xarope para vo e salina para via ip.

As fêmeas tratadas com o xarope de *M. laevigata*, vo, com uma única na dose única (286,8 mg/kg de cumarina) apresentaram a dosagem sérica da fosfatase alcalina maior ($505,4 \pm 42,4$ U/l) que o controle-água ($373,7 \pm 49,4$ U/l), mas não diferiu do controle-xarope ($434,9 \pm 48,2$ U/l).

Os animais machos tratados com as doses únicas de 286,8 e 478 mg/kg apresentaram a dosagem sérica de fosfatase alcalina maior ($589,8 \pm 115,3$ U/l e $575,0 \pm 74,0$ U/l) do que o controle-xarope ($442,6 \pm 93,4$ U/l), mas não é diferente do que o controle-água ($537,9 \pm 72,5$ U/l). A dose única (ip) de 14,3 aumentou a dosagem de fosfatase alcalina de $481,6 \pm 88,4$ (controle-salina) para $614,7 \pm 83,0$ U/l. Sendo que as doses repetidas diariamente de 7 e 14 mg/kg de cumarina administradas durante 28 dias produziram aumento do valor da fosfatase alcalina ($366,4 \pm 134,5$ U/l e $356,8 \pm 52,5$ U/l) quando comparadas ao controle-água ($194,2 \pm 59,4$ U/l), mas não diferiram do controle-xarope ($318,3 \pm 102,2$ U/l).

A administração em ratos machos do xarope de *M. laevigata*,(vo) nas doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) durante 90 dias não provocaram alteração na dosagem sérica da fosfatase alcalina quando comparadas aos seus respectivos grupos controles água, xarope e salina, FIGURA N° 33 e TABELA N° 28 – ANEXO.

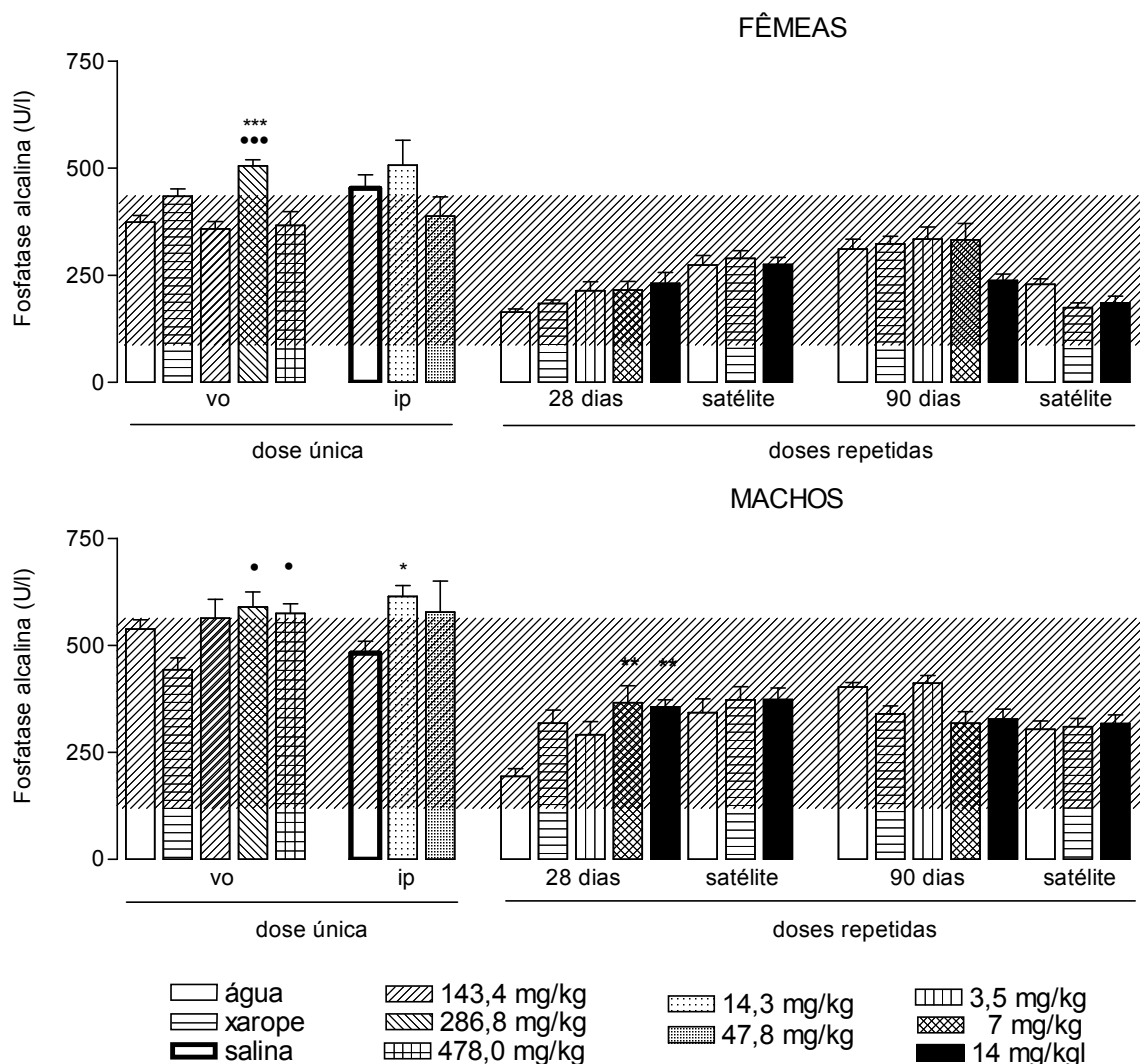


FIGURA 33 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a fosfatase alcalina de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da fosfatase alcalina de ratos fêmeas e machos tratados com água.

- * - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)
- ** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)
- *** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)
- - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)
- - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

5.7.1.8 - Aspartato aminotransferase (AST)

Os ratos machos tratados com uma única dose de 143,4 mg/kg de cumarina do xarope de *M. laevigata* por via oral apresentaram valores maiores de AST ($152,0 \pm 34,1$ U/l) do que os animais tratados apenas com água ($109,2 \pm 23,6$ U/l) ou com

xarope ($104,7 \pm 17,8$ U/l). Os ratos (machos) tratados por via ip com a única dose de 14,3 também apresentaram os valores de AST superior ($148,8 \pm 31,0$ U/l) aos obtidos nos animais tratados com salina ($116,4 \pm 20,5$ U/l).

Todos os demais tratamentos em machos e em fêmeas durante os períodos de 28 e 90 dias não foram capazes de alterar os valores de AST obtidos nos controles água e xarope, FIGURA 34 e TABELA N° 29 – ANEXO.

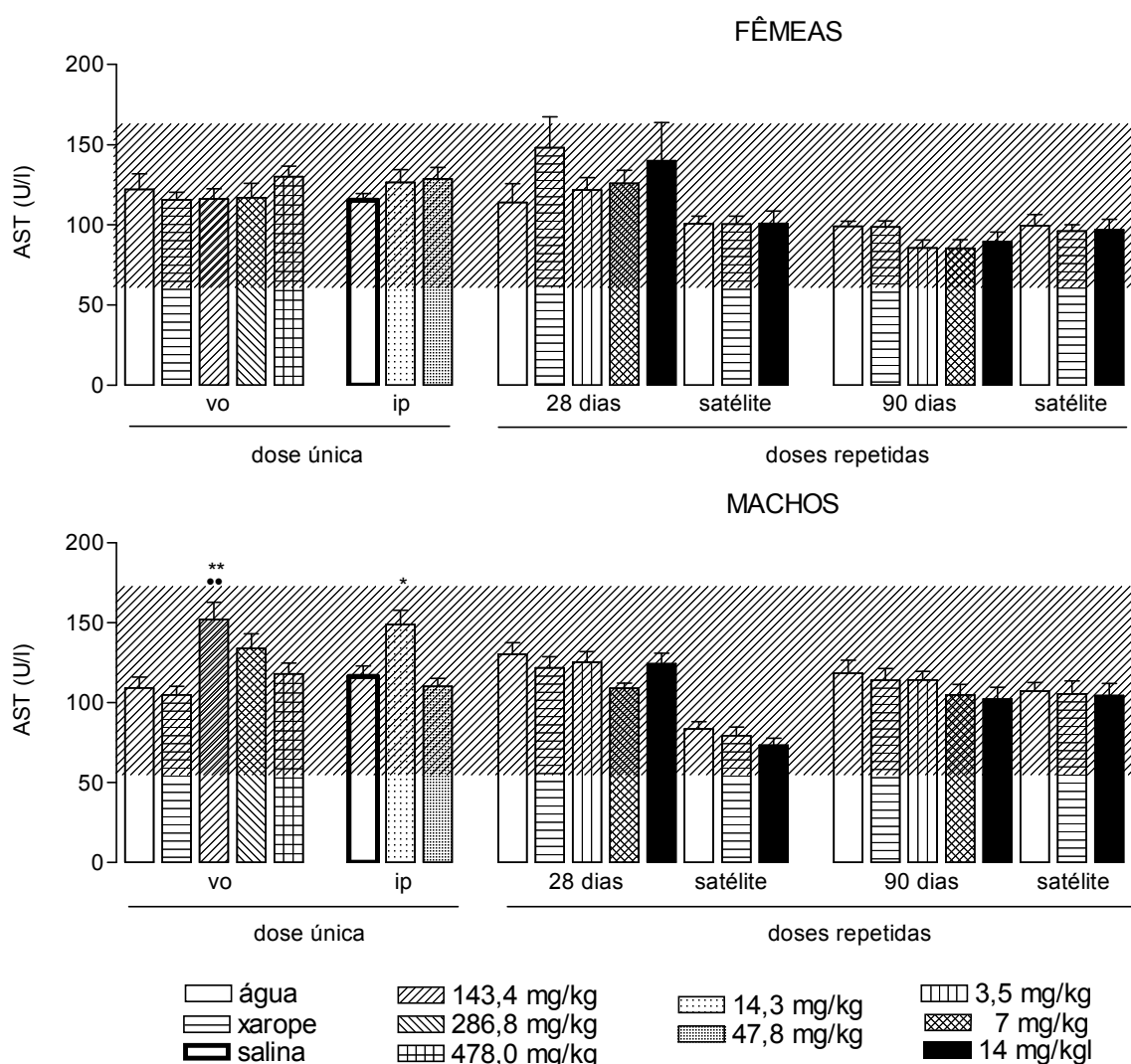


FIGURA 34 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a aspartato aminotransferase (AST) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da AST de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – *Tukey*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – ANOVA – *Tukey*)

5.7.1.9 - Alanina aminotransferase (ALT)

Todos os esquemas de tratamento adotados, doses simples (vo e ip) ou doses repetidas (vo) por 28 ou 90 dias não produziram qualquer alteração dos valores de ALT determinados em ratos de ambos os sexos quando comparados aos valores de ALT determinados nos animais que receberam apenas água, xarope ou salina, FIGURA 35 e TABELA N° 30 – ANEXO.

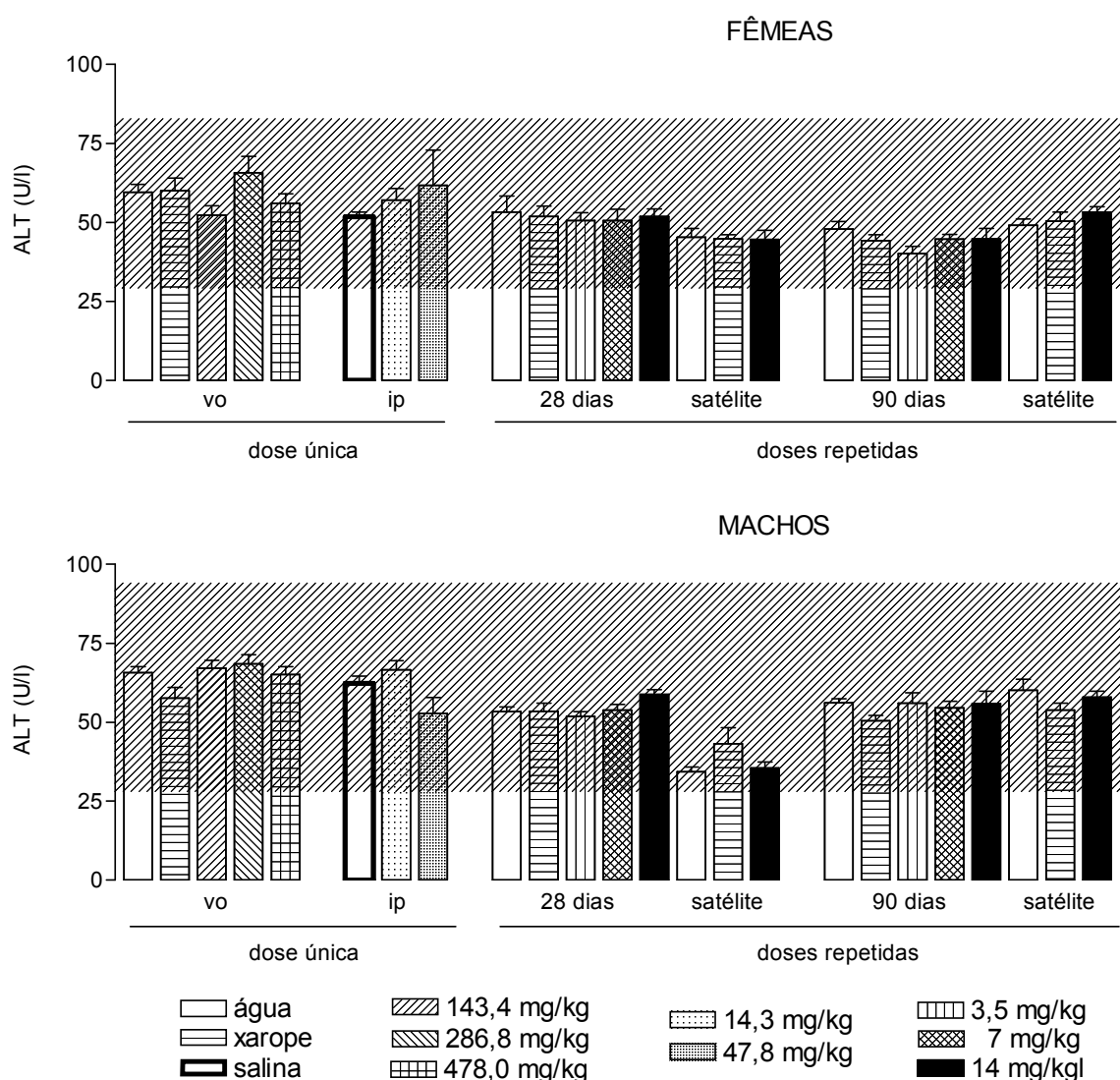


FIGURA 35 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a alanina aminotransferase (ALT) de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da ALT de ratos fêmeas e machos tratados com água.

5.7.2 - Provas de função pancreática

5.7.2.1 - Amilase

A administração em ratos fêmeas do xarope de *M. laevigata* (vo), das doses únicas (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina) e em ratos de ambos os sexos das doses repetidas diariamente (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) durante 90 dias não provocou alteração na dosagem sérica da enzima amilase quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água e xarope.

O tratamento de fêmeas por via ip com uma dose (14,3 mg/kg) aumentou a dosagem da amilase de 2.161 ± 137 U/l (controle-salina) para 2.450 ± 151 U/l. A dose de 14 mg/kg administrada por via oral, durante 28 dias, nas fêmeas aumentou a dosagem da amilase de 1.594 ± 212 U/l (controle-água) para 2.068 ± 392 U/l, mas não foi diferente do valor da amilase determinada no grupo tratado com o xarope (1.612 ± 310 U/l).

Os machos tratados com única dose (vo) (143,4 ou 286,8 mg/kg de cumarina) apresentaram valores menores (784 ± 72 U/l e 744 ± 154 U/l, respectivamente) do que os tratados apenas com água (2.893 ± 382 U/l) ou com xarope (2.753 ± 333 U/l). Quando foi administrado por via ip, a dose de 14,3 mg/kg ocorreu redução do valor da amilase sérica de 2.489 ± 592 U/l para $762,2 \pm 91$ U/l.

Tratamento crônico por via oral de machos durante 28 dias com as doses de 7 e 14 mg/kg de cumarina provocou aumento do valor da amilase de 1.698 ± 191 U/l (controle-água) para 2.768 ± 587 U/l e 3.221 ± 447 U/l, respectivamente. No entanto, estes valores não diferiram daqueles obtidos nos animais tratados com o xarope (2349 ± 660 U/l), FIGURA 36 e TABELA N° 31 – ANEXO.

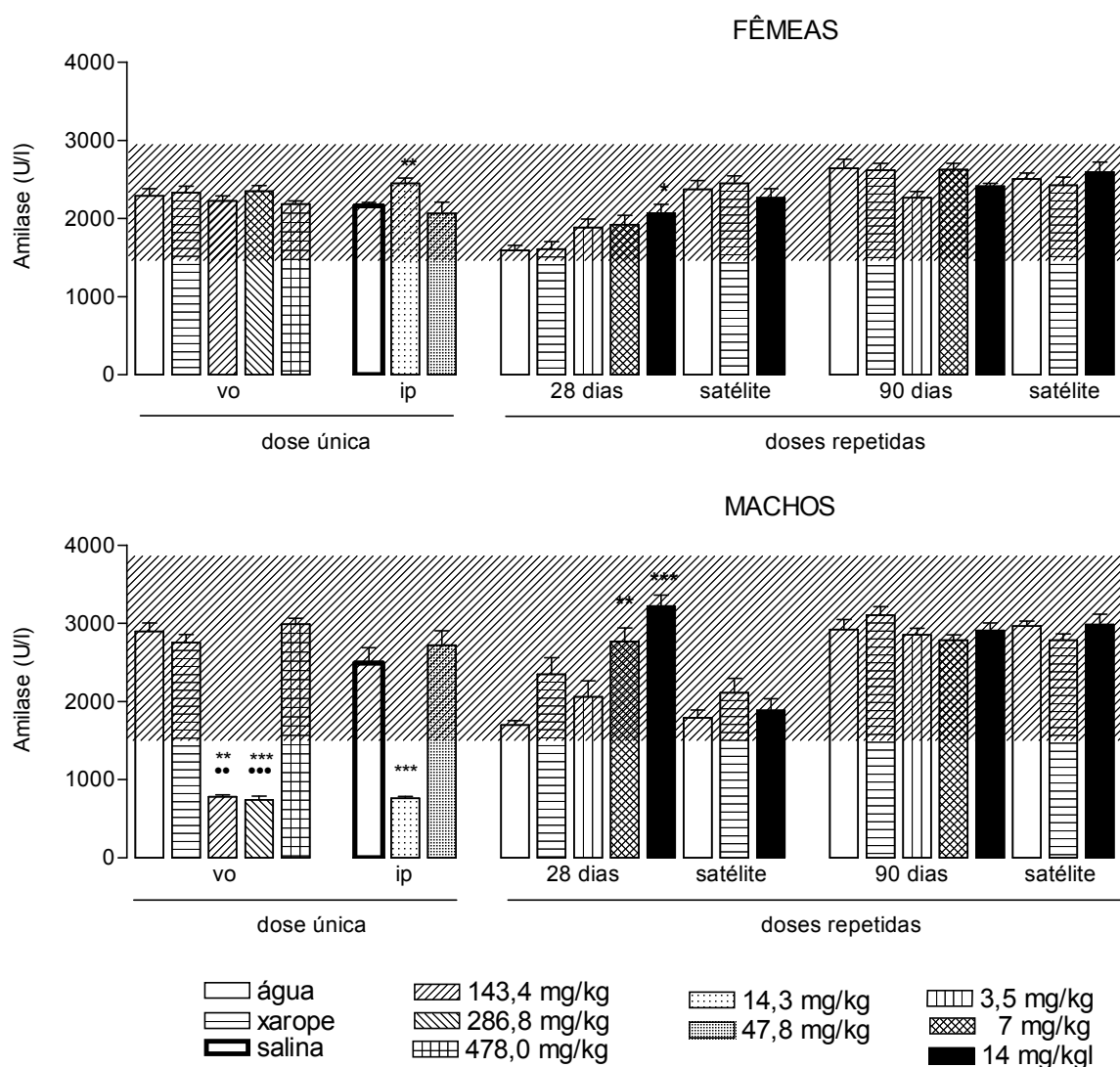


FIGURA 36 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a amilase sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da amilase sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

- * - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)
- ** - diferente do controle-salina (fêmeas: $p < 0,01$ – Kruskal Wallis – Dunn)
- *** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – Kruskal Wallis – Dunn)
- - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – Kruskal Wallis – Dunn)
- - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – Kruskal Wallis – Dunn)

5.7.2.2 - Glicose

Ratos fêmeas tratadas por via oral com doses únicas do xarope de *M. laevigata*, (143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina) não apresentaram alteração nos

valores séricos da glicose quando comparados aos grupos controles de água ($176,8 \pm 24,8$) e de xarope ($175,1 \pm 9,8$). O tratamento das fêmeas por via ip com a dose de $14,3 \text{ mg/kg}$ aumentou os valores da glicose sangüinea de $163,8 \pm 15,3 \text{ mg/dl}$ (controle-salina) para $186,8 \pm 11,1 \text{ mg/dl}$.

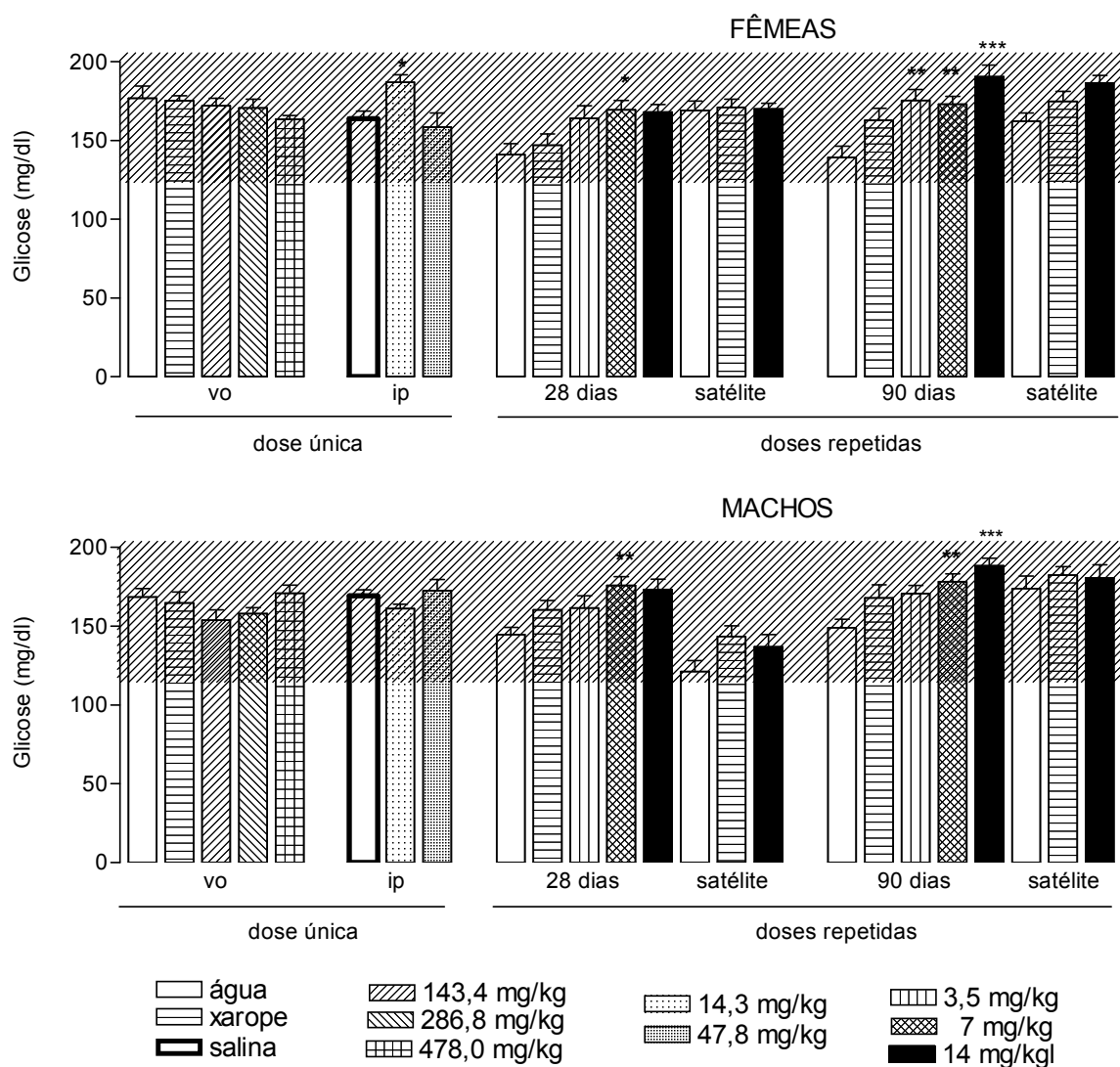


FIGURA 37 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a glicose sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da glicose sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

- * - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)
- diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – Kruskal Wallis - Dunn)
- ** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)
- *** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

Ratos machos tratados com uma única dose por via oral ou por via ip não apresentaram alteração do valor da glicose sanguínea determinados nos grupos controles água $168,6 \pm 18,1$, xarope $164,7 \pm 23,6$ e salina $169,3 \pm 11,7$.

No tratamento durante 28 dias, dos animais de ambos os sexos, com a dose diária de 7 mg/kg de cumarina os níveis de glicose foram aumentados de $140,9 \pm 23,9$ (para as fêmeas) e de $144,6 \pm 15,5$ mg/dl (para os machos) nos grupos controles água para $167,9 \pm 21,8$ e $175,9 \pm 18,4$ mg/dl, respectivamente. No entanto, os valores de glicose não diferiram do controle-xarope (fêmeas $147,0 \pm 25,2$; machos $160,3 \pm 20,5$ mg/dl).

As fêmeas tratadas com o xarope de *M. laevigata* (vo), durante 90 dias com as doses diárias de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina apresentaram elevação do valor da glicose de $139,4 \pm 23,5$ mg/dl (controle-água) para $175,4 \pm 23,6$ mg/dl; $172,9 \pm 17,0$ mg/dl e $190,5 \pm 24,5$ mg/dl, respectivamente.

Os machos tratados durante 90 dias com as dose de 7 e 14 mg/kg apresentaram valores maiores de glicose ($178,2 \pm 16,7$ mg/dl e $188,3 \pm 16,8$ mg/dl, respectivamente) do que os animais tratados apenas com água ($149,2 \pm 18,2$ mg/dl) por igual período e não diferiram do controle-xarope ($170,1 \pm 28,4$ mg/dl), FIGURA 37e TABELA Nº 32– ANEXO.

5.7.3 - Provas de função renal

5.7.3.1 - Ácido úrico

Todos os esquemas de tratamento adotados, doses simples (vo ou ip) ou doses repetidas (vo) por 28 ou 90 dias não produziram qualquer alteração dos valores do ácido úrico determinados em fêmeas tratadas apenas com água, xarope ou salina.

Os ratos machos tratados com uma única dose do xarope de *M. laevigata*, por vo, (143,4 ou 286,8 mg/kg de cumarina) apresentaram valores mais elevados de ácido úrico ($1,67 \pm 0,36$ mg/dl e $1,52 \pm 0,51$ mg/dl, respectivamente) do que os animais que receberam apenas água ($0,92 \pm 0,19$ mg/dl) ou xarope ($0,85 \pm 0,18$ mg/dl). Os animais tratados com a dose de 14,3 mg/kg de cumarina, por via ip

apresentaram aumento de $1,03 \pm 0,31$ mg/dl do ácido úrico no controle-salina para $1,44 \pm 0,23$ mg/dl, FIGURA 38 e TABELA N° 33 – ANEXO.

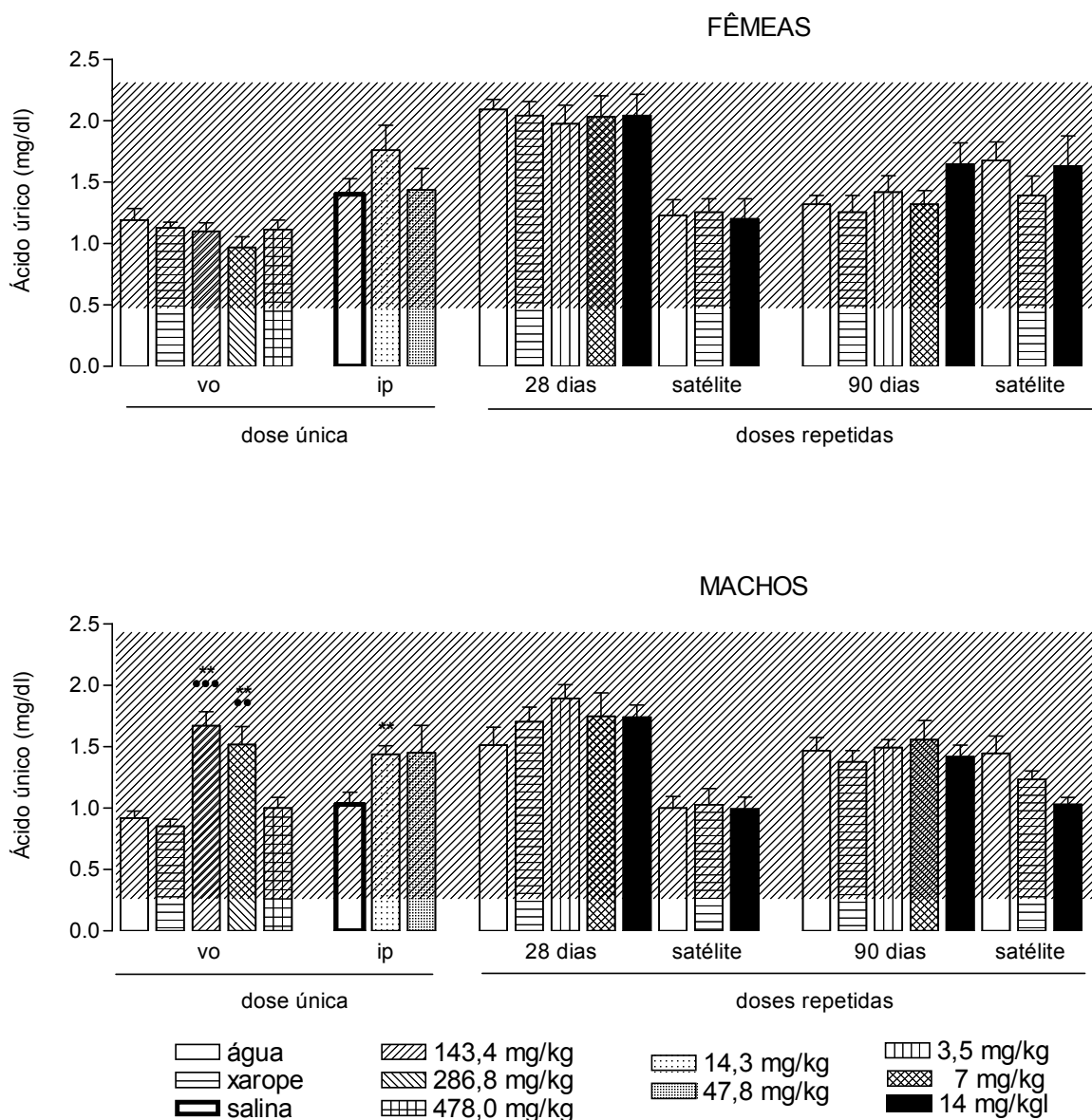


FIGURA 38 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o ácido úrico sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do ácido úrico de ratos fêmeas e machos tratados com água.

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

5.7.3.2 - Uréia

A administração em ratos (ambos os sexos) do xarope de *M. laevigata* (vo) na dose única de 143,4; 286,8 ou 478 mg/kg de cumarina, nas doses repetidas de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, durante 28 ou 90 dias e na dose única do extrato de *M. laevigata* (14,3 e 47,8 mg/kg de cumarina), por via ip, não provocaram alteração na dosagem sérica da uréia quando comparados aos seus respectivos grupos controles de água e xarope para vo e de salina para via ip, FIGURA 39 e TABELA Nº 34 – ANEXO.

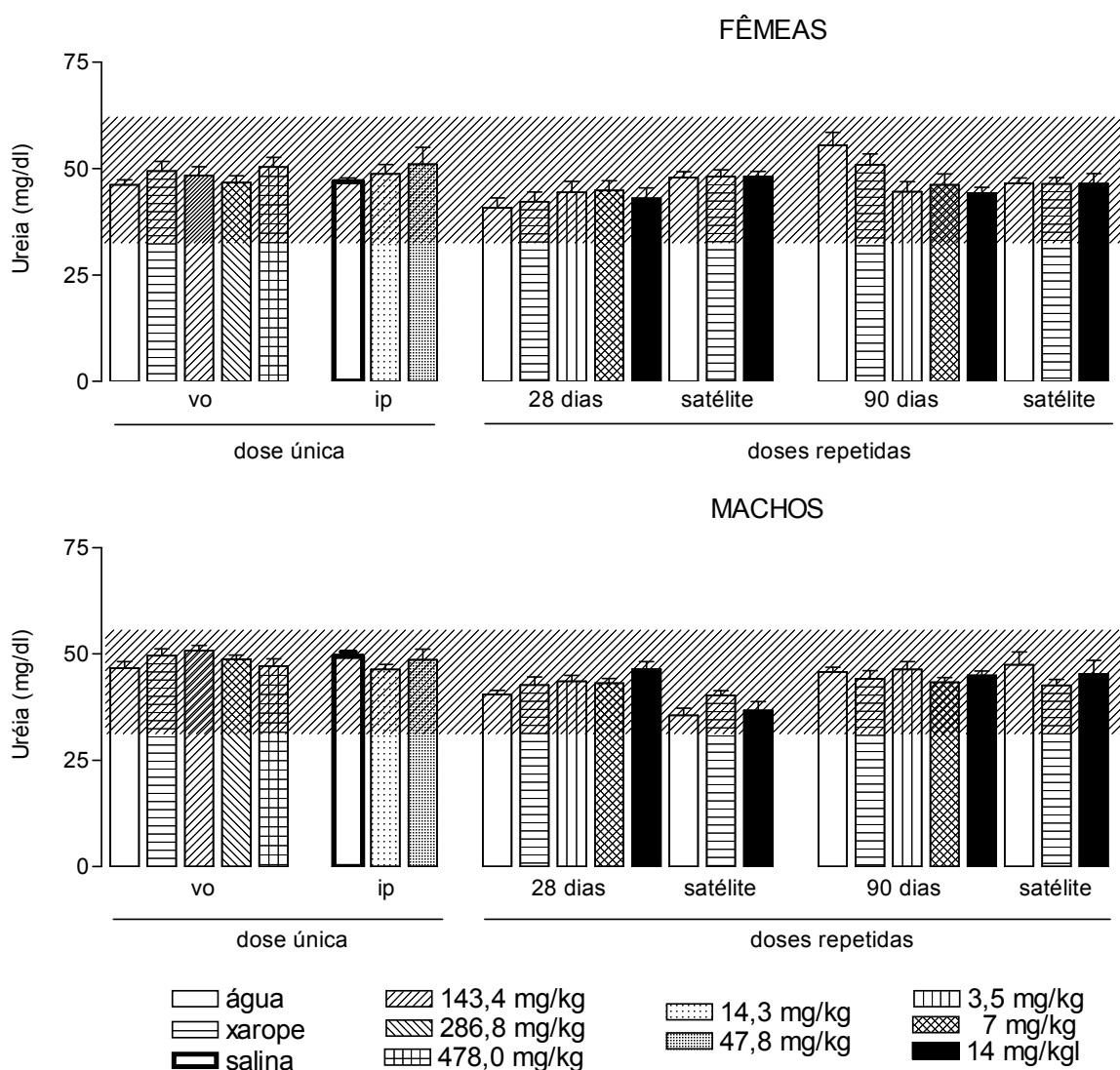


FIGURA 39 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a uréia sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da uréia sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

5.7.3.3 - Creatinina

Nos tratamentos adotados nas fêmeas (doses simples ou doses repetidas por 28 ou 90 dias) não produziram qualquer alteração dos valores da creatinina determinada em comparação com as tratadas com água, xarope ou salina.

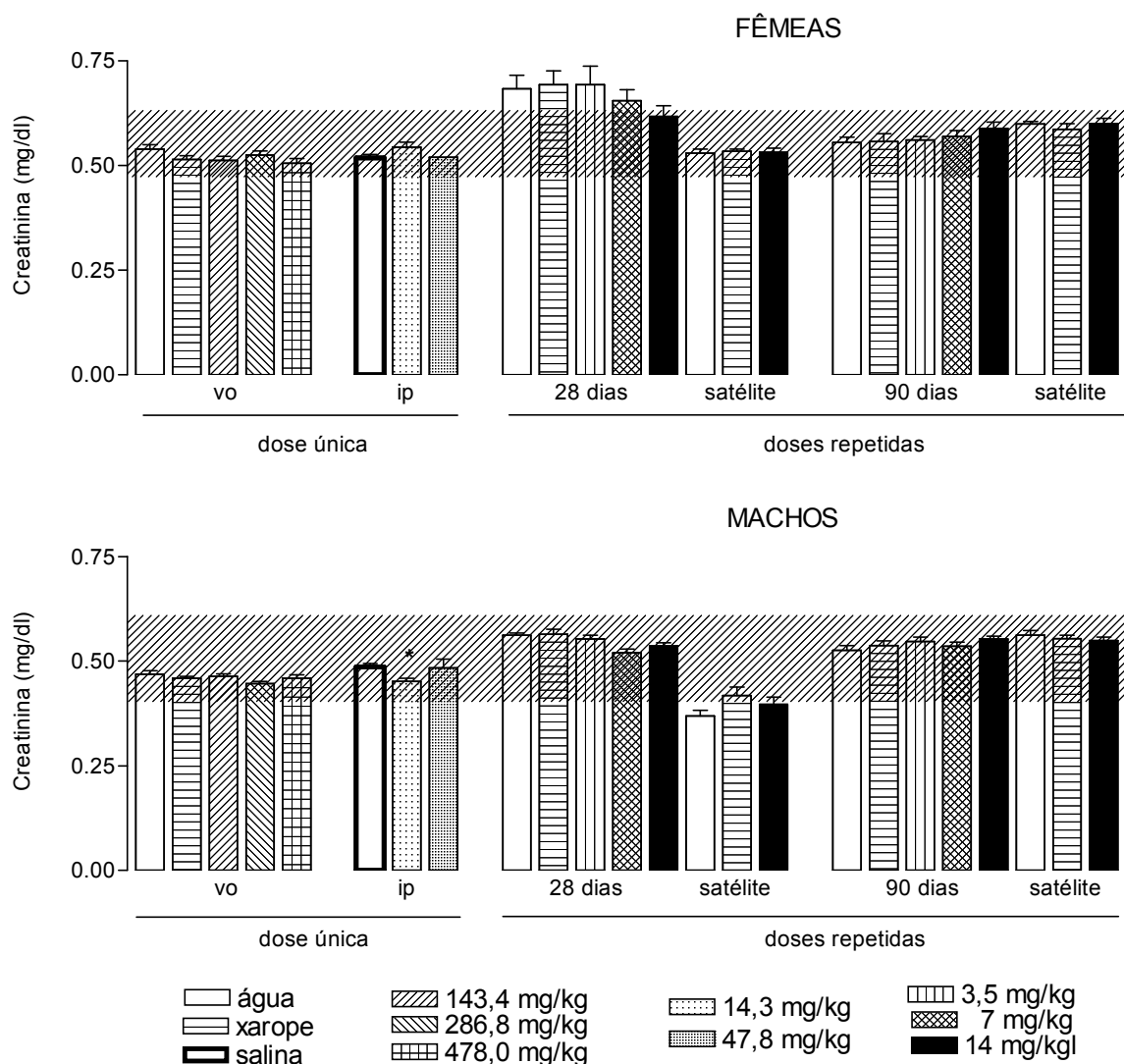


FIGURA 40 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a creatinina sérica de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da creatinina sérica de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

Os ratos machos tratados com a dose de 14,3 mg/kg de cumarina do extrato de *M. laevigata* por via ip reduziram o valor da creatinina de $0,49 \pm 0,03$ mg/dl (controle-salina) para $0,45 \pm 0,02$ mg/dl. Todos os demais esquemas de tratamento realizados com os ratos machos não promoveram alterações do valor da creatinina determinados nos grupos controles, FIGURA 40 e TABELA Nº 35 – ANEXO.

5.7.3.4 - Sódio

Ratos fêmeas que receberam uma única administração do xarope sem extrato ou de xarope de *M. laevigata* nas doses de 143,4 e 478 mg/kg de cumarina apresentaram valores maiores de sódio ($140,8 \pm 1,4$ mEq/l, $141,4 \pm 1,6$ mEq/l e $141,9 \pm 1,7$ mEq/l, respectivamente) do que aquelas que receberam apenas água ($138,2 \pm 2,0$ mEq/l). As fêmeas tratadas com a dose de 286,8 mg/kg de cumarina apresentaram valores de sódio menor ($138,2 \pm 1,5$ mEq/l) do que aquelas que receberam apenas o xarope ($140,8 \pm 1,4$).

Todos animais tratados por vo com as doses diárias (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina) durante 28 ou 90 dias não apresentaram valores de sódio diferentes daqueles determinados nos grupos controles tratados com água e xarope. Os ratos machos tratados por via ip não apresentaram valores de sódio diferente daquele observado no controle salina ($139,2 \pm 1,3$).

Os machos tratados com uma única dose do xarope de *M. laevigata* por via oral (143,4 ou 286,8 mg/kg) apresentaram valores de sódio menores ($137,3 \pm 1,3$ mEq/l e $137,8 \pm 1,3$ mEq/l) do que aqueles observados nos animais que receberam apenas água ($139,6 \pm 1,4$ mEq/l) ou xarope ($140,5 \pm 1,0$ mEq/l), FIGURA 41 e TABELA Nº 36 – ANEXO.

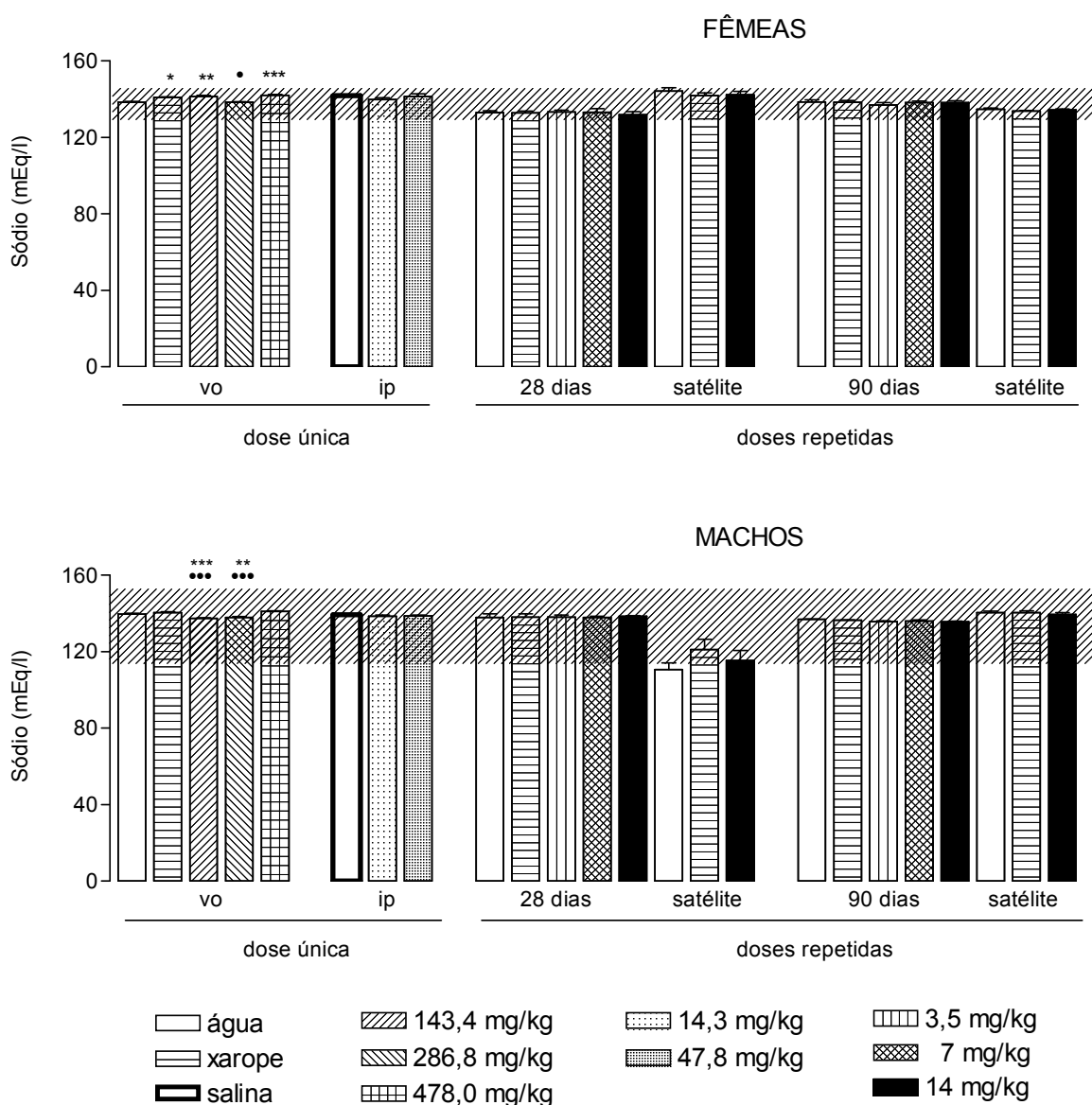


FIGURA 41 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o sódio sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do sódio sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

••• - diferente do controle-xarope ($p < 0,001$ – ANOVA – Tukey)

5.7.3.5 - Potássio

Os níveis de potássio determinados nas fêmeas e nos machos tratados por via oral, durante 28 dias, com as doses de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina foram semelhantes aqueles determinados nos animais que receberam apenas água ou xarope.

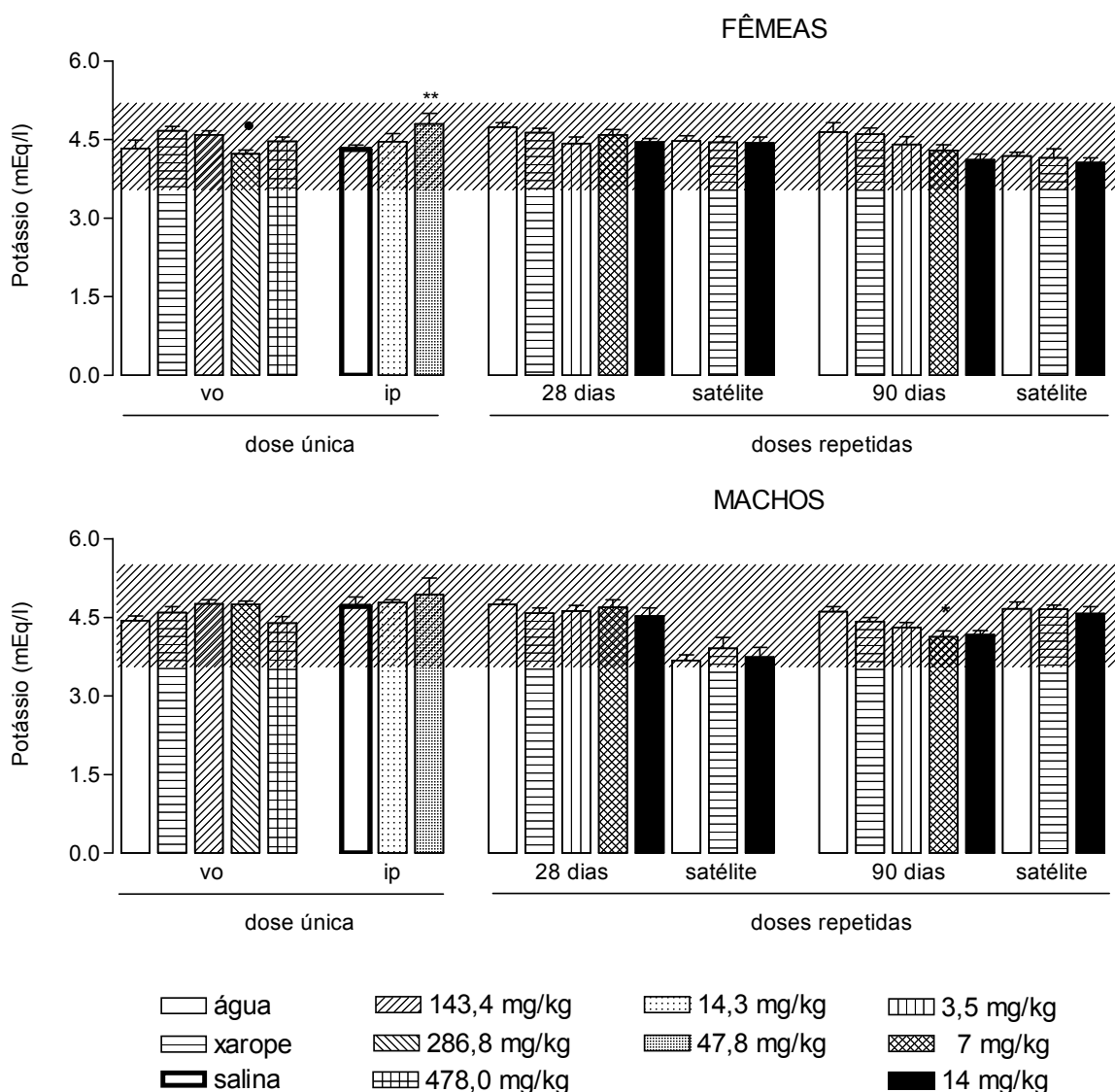


FIGURA 42 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre o potássio sérico de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) do potássio sérico de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

** - diferente do controle-salina ($p < 0,01$ – Kruskal Wallis – Dunn)

• - diferente do controle-xarope ($p < 0,05$ – ANOVA – Tukey)

As fêmeas tratadas por via oral durante 90 dias apresentaram valores de potássio semelhantes aos obtidos nos grupos controles.

Uma única dose de xarope de xarope de *M. laevigata* (286,8 mg/kg) administrada por via oral reduziu os níveis de potássio de $4,7 \pm 0,2$ mEq/l no controle-xarope para $4,2 \pm 0,2$ mEq/l em fêmeas.

O tratamento das fêmeas com a dose de 47,8 mg/kg de cumarina por via ip aumentou os níveis de potássio de $4,3 \pm 0,3$ mEq/l no grupo controle-salina para $4,8 \pm 0,4$ mEq/l.

Machos tratados durante 90 dias com a dose de 7 mg/kg de cumarina apresentaram valor de potássio menor ($4,1 \pm 0,4$ mEq/l) do que aqueles tratados apenas com água ($4,6 \pm 0,3$ mEq/l), FIGURA 42 e TABELA Nº 37 – ANEXO.

5.8 - Avaliação macroscópica

Foi realizada a avaliação macroscópica dos órgãos presentes na cavidade abdominal e torácica dos ratos e dos camundongos submetidos aos diferentes tratamentos. As eventuais alterações foram observadas, analisadas e cuidadosamente anotadas.

Foram observadas áreas de fibrose pulmonar e dilatação pielocalicial renal em animais que receberam apenas água ou xarope (vo) ou salina (ip) e em animais tratados com uma única dose da solução (ip) ou com uma única dose do xarope de *M. laevigata* (vo).

As mesmas alterações também foram observadas de forma aleatória nos animais tratados por via oral durante 28 ou 90 dias com doses diárias de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina e nos animais que foram examinados após 30 dias da suspensão dos tratamentos (grupos satélites).

5.8.1 - Massa Relativa do Fígado

Camundongos

Somente os camundongos fêmeas tratadas por via oral com a dose única de 143,4 mg/kg do xarope de *M. laevigata* reduziram a massa relativa do fígado de 4,53

$\pm 0,16$ g/100g determinado no grupo que recebeu o controle-água ($3,93 \pm 0,23$ g/100g, FIGURA 43 e TABELA N° 38 – ANEXO.

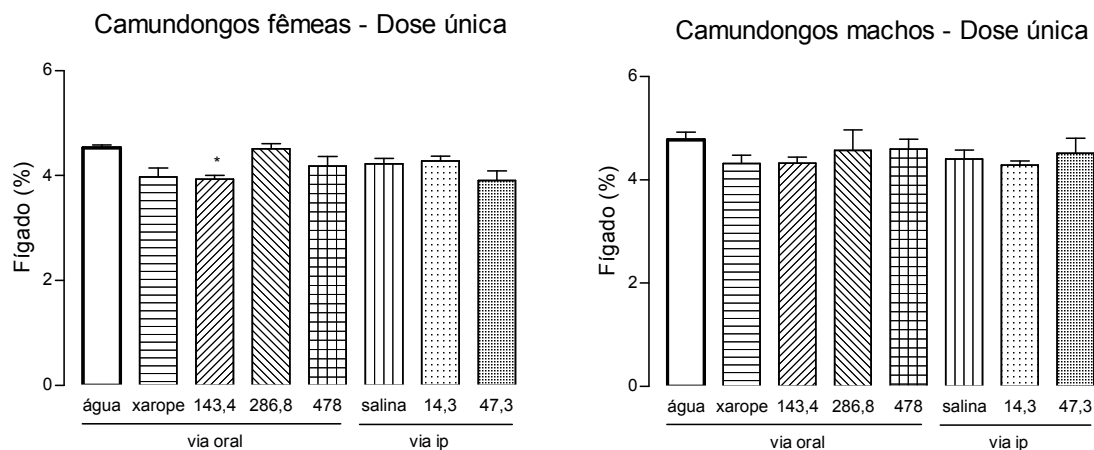


FIGURA 43 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do fígado de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de camundongos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis – Dunn*)

Ratos

As fêmeas que receberam a maior dose (47,8 mg/kg, via ip) da solução de *M. laevigata* apresentaram massa relativa do fígado superior ($3,78 \pm 0,09$ g/100g) daquele observado nos animais tratados apenas com salina ($3,31 \pm 0,23$ g/100g), enquanto que as fêmeas tratadas com doses diárias de 14 mg/kg (vo) durante 28 dias apresentaram aumento da massa relativa do fígado de $3,59 \pm 0,22$ g/100g no controle-xarope para $3,93 \pm 0,19$ g/100g.

Os machos tratados com a menor dose do xarope de *M. laevigata* por via oral (143,4 mg/kg) apresentaram redução da massa relativa do fígado de $3,84 \pm 0,14$ g/100g no controle-água para $3,48 \pm 0,21$ g/100g.

A maior dose de cumarina administrada por via ip (47,8 mg/kg de cumarina) provocou aumento da massa relativa do fígado de $3,63 \pm 0,16$ g/100g no controle-salina para $3,85 \pm 0,08$ g/100g, FIGURA 44 e TABELA N° 39 – ANEXO.

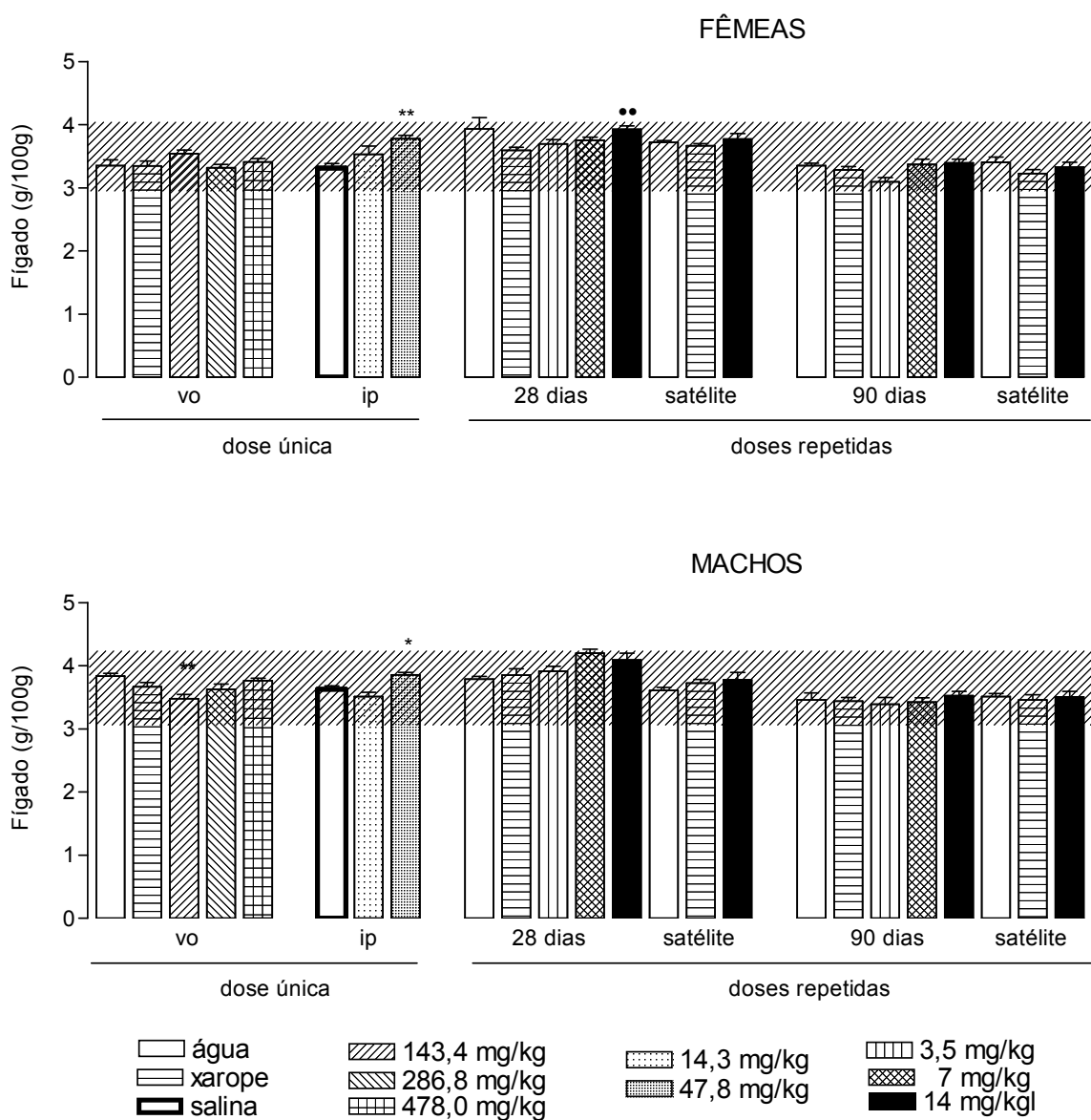


FIGURA 44 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do fígado de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do fígado de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-salina ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis – Dunn*)

** - diferente do controle-salina ou controle-água ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis – Dunn*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – *Kruskal Wallis – Dunn*)

5.8.2 - Massa relativa dos rins

Camundongos

Rim esquerdo

Nas fêmeas, o rim esquerdo apresentou massa relativa menor somente nos animais tratados com controle-xarope ($0,41 \pm 0,04$ g/100g). Nenhum dos tratamentos realizados com dose única (vo ou via ip) promoveram alteração da massa do rim esquerdo em comparação ao grupo de animais que recebeu apenas água ou salina, FIGURA 45 e TABELA N° 40 – ANEXO.

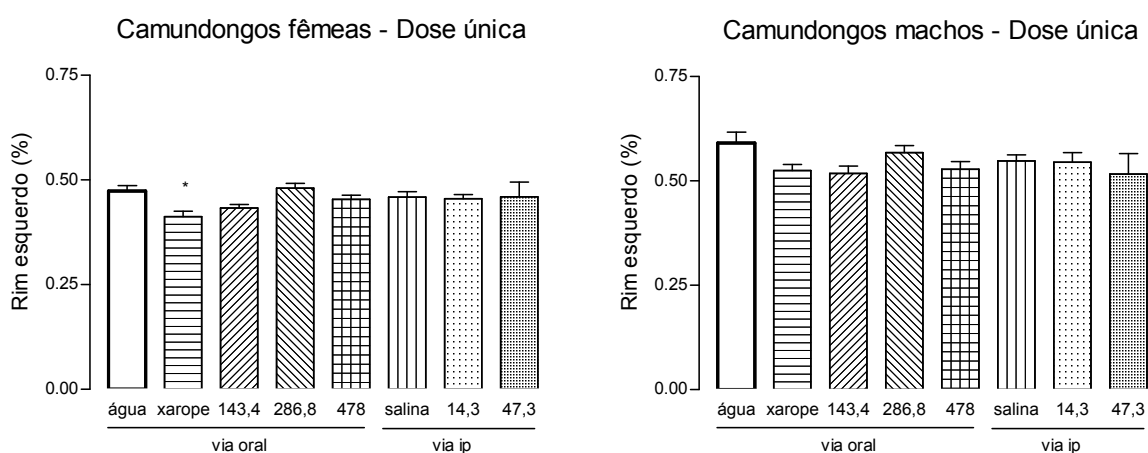


FIGURA 45 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de camundongos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – Kruskal Wallis – Dunn)

Rim direito

Somente os grupos de camundongos fêmeas tratadas por via oral com uma única dose do xarope de *M. laevigata* (143,4 mg/kg de cumarina) e com xarope (controle) apresentaram redução da massa relativa do rim direito ($0,43 \pm 0,04$ g/100g e $0,43 \pm 0,03$ g/100g, respectivamente) quando comparados com os animais que receberam apenas água ($0,50 \pm 0,04$ g/100g). Os camundongos machos que receberam xarope (controle) a dose de 143,4 ou a dose de 478mg/kg apresentaram massa relativa do rim direito menor ($0,55 \pm 0,05$ g/100g, $0,55 \pm 0,06$ g/100g e $0,53 \pm$

0,06 g/100g) do que o grupo de animais que recebeu apenas água ($0,63 \pm 0,07$ g/100g), FIGURA 46 e TABELA N° 41 – ANEXO.

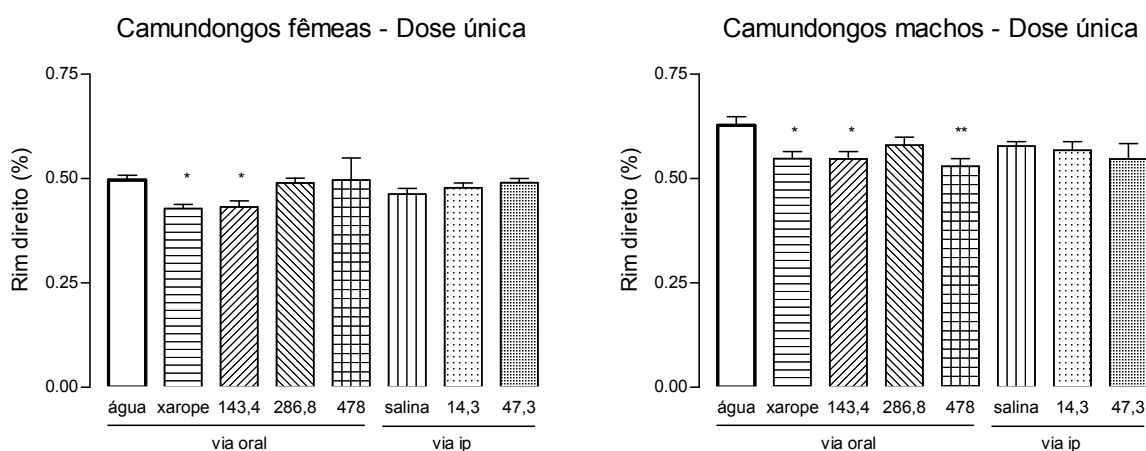


FIGURA 46 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim direito de camundongos fêmeas (painel esquerdo) e de ratos machos (painel direito) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 animais.

- diferente do controle-água (fêmeas: $p < 0,05$ – *Kruskal Wallis – Dunn* ; machos: $p < 0,05$ – ANOVA - *Turkey*)

** - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – ANOVA - *Turkey*)

Ratos

Rim esquerdo

Somente os ratos machos tratados por via oral durante 28 dias com a dose diária de 14 mg/kg apresentaram aumento da massa relativa do rim esquerdo de $0,31 \pm 0,02$ g/100g no controle-água para $0,35 \pm 0,02$ g/100g. O tratamento mais prolongado por via oral (90 dias) ou doses únicas por via oral ou ip não alteraram a massa relativa do rim esquerdo observado nos animais tratados somente com água, xarope ou salina.

As fêmeas tratadas por vo com xarope (controle) e com as doses de 143,4 ou 478 mg/kg de cumarina tiveram aumento da massa relativa do rim esquerdo ($0,31 \pm 0,03$ g/100g, $0,31 \pm 0,02$ g/100g e $0,31 \pm 0,01$ g/100g, respectivamente) quando comparado com os animais que receberam apenas água ($0,27 \pm 0,02$ g/100g), enquanto que aquelas tratadas com a dose intermediária (286,8 mg/kg de cumarina)

reduziram a massa relativa do rim esquerdo de $0,31 \pm 0,03$ no controle-xarope para $0,28 \pm 0,02$ g/100g, FIGURA 47 e TABELA N° 42 – ANEXO.

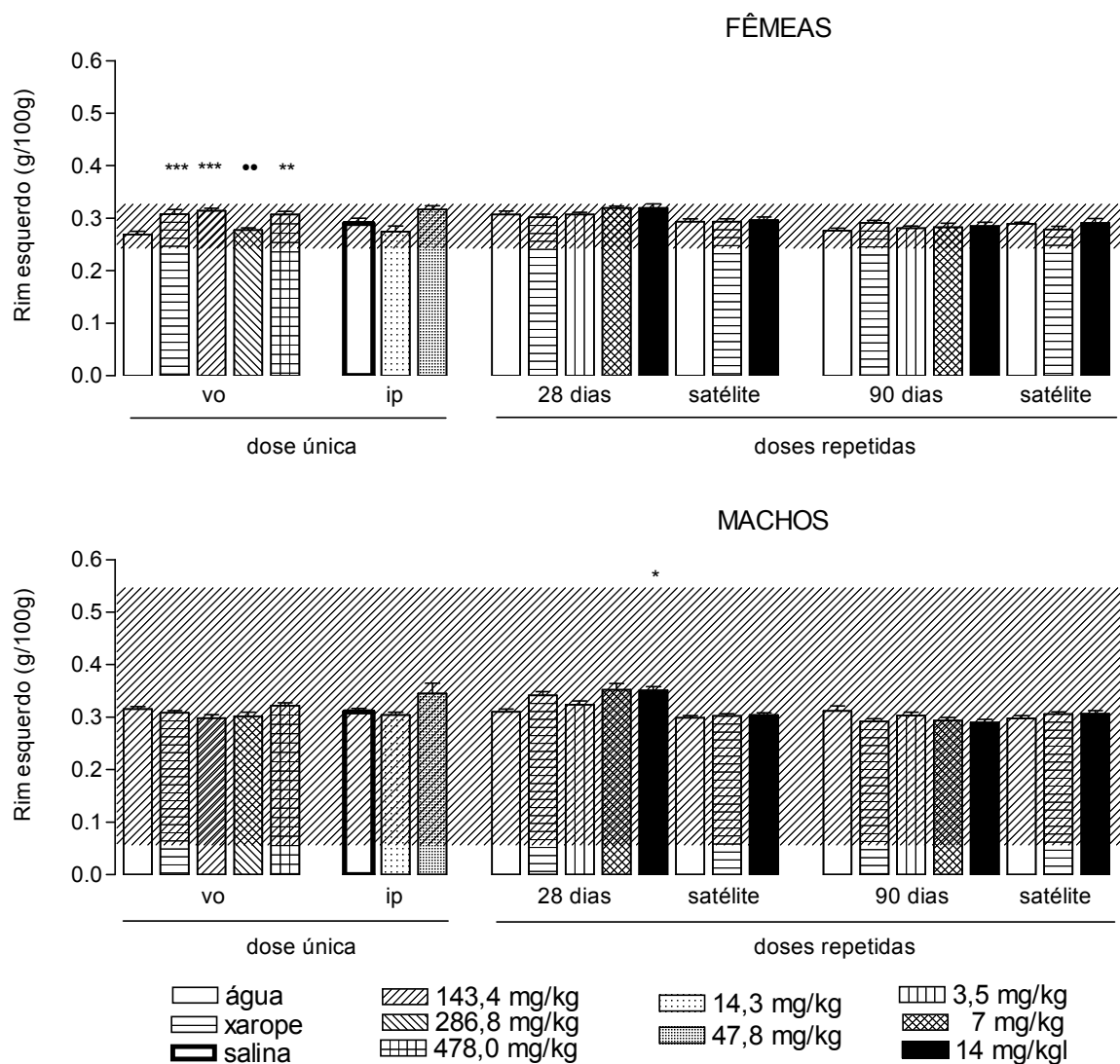


FIGURA 47 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água ($p < 0,05$ – *Kruskal Wallis - Dunn*)

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – *Tukey*)

*** - diferente do controle-água ($p < 0,001$ – ANOVA – *Tukey*)

•• - diferente do controle-xarope ($p < 0,01$ – ANOVA – *Tukey*)

Rim direito

Somente as fêmeas tratadas com a maior dose (478 mg/kg) administrada de uma única vez apresentou aumento da massa relativa do rim direito ($0,32 \pm 0,04$ g/100g) quando comparado ao valor obtido nos animais tratados com água ($0,28 \pm 0,03$ g/100g).

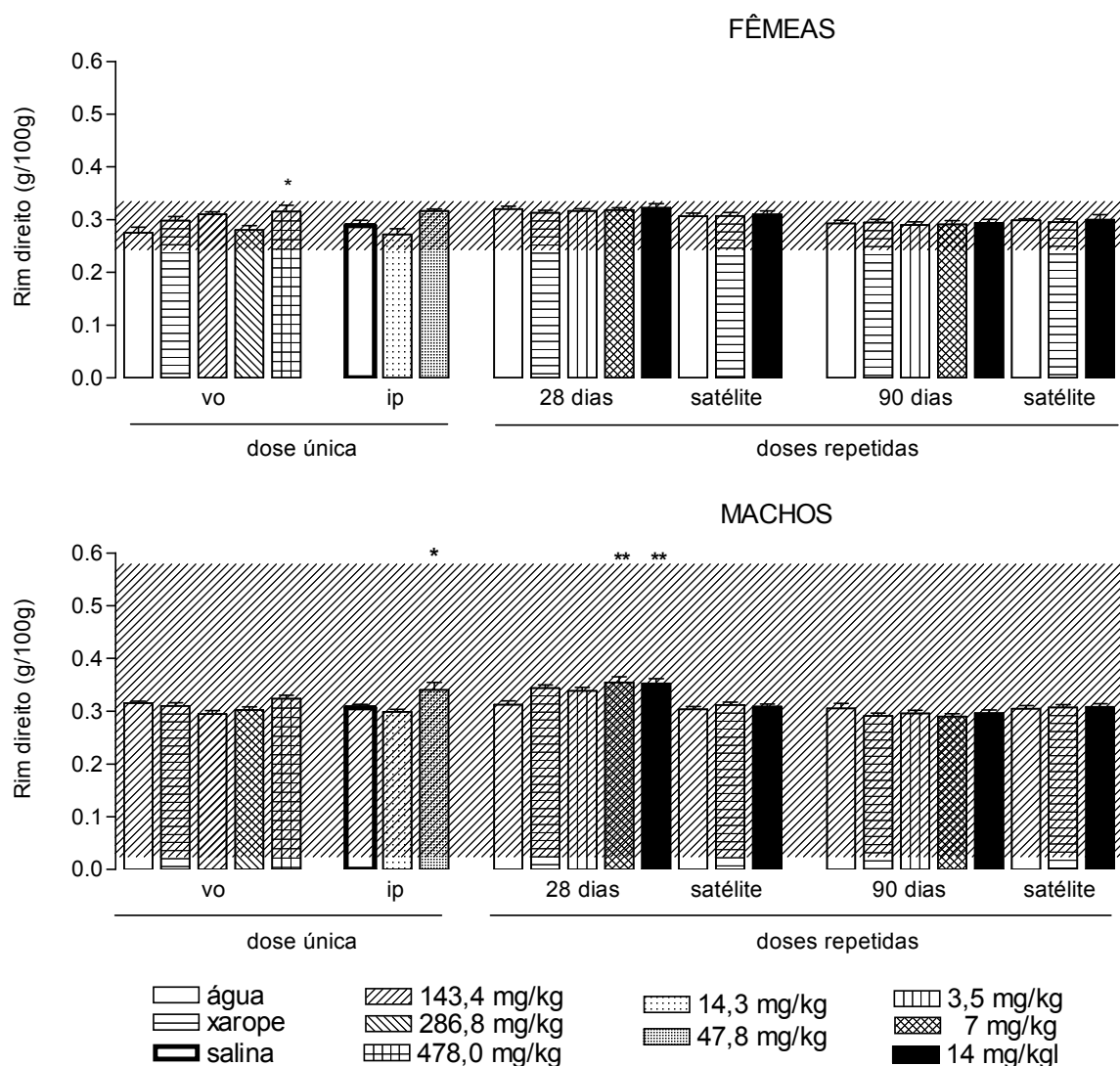


FIGURA 48 – Efeito do guaco (*M. laevigata*) em mg/kg de cumarina e dos veículos água, xarope (vo) e salina (ip) sobre a massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas (painel superior) e de ratos machos (painel inferior) após 14 dias da administração de uma dose única por via oral (xarope: 143,4; 286,8 e 478) e por via intraperitoneal (solução: 14,3 e 47,8), tratados com uma dose repetida diariamente (xarope: 3,5; 7 e 14, vo) durante 28 ou 90 dias e 30 dias após o final dos tratamentos (satélite). Os resultados representam as médias \pm desvio padrão de 10 a 13 animais. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois desvios padrões da média) da massa relativa do rim esquerdo de ratos fêmeas e machos tratados com água.

* - diferente do controle-água (fêmeas: $p < 0,05$ – ANOVA – Turkey; machos: $p < 0,05$ – Kruskal Wallis - Dunn)

** - diferente do controle-água ($p < 0,01$ – ANOVA – Tukey)

Os ratos machos tratados com a maior dose da solução pela via ip (47,8 mg/kg) e com as duas maiores doses por vo durante 28 dias (7 e 14 mg/kg) apresentaram aumento do peso da massa relativa do rim direito para $0,34 \pm 0,04$ g/100g (ip); para $0,35 \pm 0,04$ g/100g e para $0,36 \pm 0,02$ g/100g, (controle-salina: $0,31 \pm 0,02$ g/100g; controle-água: $0,31 \pm 0,02$ g/100g), FIGURA 48 e TABELA N° 43 – ANEXO.

5.9 – Avaliação microscópica

Para a análise histopatológica foram colhidas amostras do pulmão, fígado, rins, baço, pâncreas, estômago, jejuno, íleo, intestino grosso e supra-renal de 532 animais (ratos), de ambos os sexos. Os resultados serão incluídos nos trabalhos a serem encaminhados para publicação.

6 - DISCUSSÃO

A 1ª Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1929) relata o guaco como espécie peitoral e descreve a preparação do xarope de guaco a partir da *Mikania glomerata* Sprengel. Porém, outras espécies de *Mikania* são comercializadas no lugar dessa, sendo a mais comum a *Mikania laevigata* Schultz Bip. Ex Baker (LUCAS, 1942; NEVES & SÁ, 1991; OLIVEIRA *et al.*, 1994). As diferenças botânicas entre elas são pequenas, a distribuição geográfica se sobrepõe, a composição química também é quase igual e as ações farmacológicas são semelhantes, diferenciando apenas quanto a sua intensidade. A *M. laevigata* está sendo considerada como a sucessora da *M. glomerata* (OLIVEIRA *et al.*, 1984) por apresentar todas as semelhanças descritas acima, por ter a concentração maior de cumarina (MAGALHÃES, in: MARTINEZ, 2000; FAPESP, 2002) e apresentar maior resistência ao frio (LIMA *et al.*, 2003a). A cumarina é aceita atualmente como marcador da planta por ser a substância majoritária e ser umas das responsáveis pelas ações farmacológicas (LEITE *et al.*, 1993; BIGHETTI, 1999; REHDER *et al.*, 2001; SOARES de MOURA *et al.*, 2002).

As evidências pré-clínicas para o uso do guaco são os estudos já realizados sobre as suas ações: antiinflamatória, broncodilatadora (OLIVEIRA *et al.*, 1985b; LEITE *et al.*, 1993; NEGREIROS *et al.*, 1996; OLIVEIRA *et al.*, 1996; SUYENAGA *et al.*, 2002; SOARES de MOURA *et al.*, 2002) e ação antiulcerogênica gástrica (BIGHETTI *et al.*, 1998; BIGHETTI, 1999; REHDER *et al.*, 2001; BIGHETTI *et al.*, 2001).

A prescrição de um fitoterápico se constitui em um ato médico (BRASIL, 1991) e é regido pelos princípios éticos que norteiam esta prática. A Organização Mundial da Saúde, ao reconhecer e incentivar a inclusão da medicina tradicional no âmbito da atenção básica de saúde, estabeleceu normas de pesquisa para a avaliação da toxicidade e da eficácia das plantas medicinais, baseando-se no princípio de *Primo nom nocere* (WHO, 1993a).

Apesar de constar no relatório da Central de Medicamento – CEME, do Ministério da Saúde, que o xarope de guaco apresenta completa inocuidade e segurança (MAGALHÃES, in: MARTINEZ, 2000), o levantamento das informações disponíveis na literatura não confirmam esta informação. Vários trabalhos descrevem toxicidade muito baixa ou mesmo ausente, no entanto, faltam melhores descrições

físico-químicas do produto e dosagem do marcador químico dos preparados estudados. Além disto, grande parte destes trabalhos não seguem as atuais diretrizes internacionais da WHO e OECD para a pesquisa da avaliação da segurança das plantas medicinais.

A escolha dos fornecedores da matéria prima é o primeiro passo para a produção de um medicamento fitoterápico de qualidade. Para qualificar este fornecedor é necessário realizar os testes de qualidade relacionando quais são os testes a serem feitos, como executá-los, qual a sua capacidade de realizá-los, o tempo necessário para sua realização, o custo envolvido, além da confiabilidade e da reprodutibilidade dos testes. Não podemos também perder de vista o significado dos resultados obtidos e como estes resultados poderão interferir no processo de produção.

O material botânico foi fornecido pelo CPQBA – UNICAMP, instituição de pesquisa que apresenta excelente conceito internacional na área de plantas medicinais. O material botânico apresentou uma quantidade de galhos de 23,94%. Os galhos não são retirados por necessitar de mais pessoal e por diminuir o peso do material. Esses fatores elevam o preço final desta matéria-prima, fato já relatado por OLIVEIRA *et al*, 1987. A folha do guaco é a droga vegetal, as outras partes da planta apresentam o teor de cumarina menor (PEREIRA, 1987, in: CASTRO, 2002), levando a uma menor concentração de cumarina no extrato. Os demais testes realizados confirmaram a boa qualidade deste material botânico e a presença da cumarina, substância utilizada como marcador químico. No entanto, o excesso de bolores e leveduras torna este material botânico impróprio para o consumo na forma de chá e ou outra forma de uso interno, de acordo com os controles de qualidades estabelecidas pela WHO (1998).

O pH dos extratos, preparados com o extrato liofilizado eluido em soro fisiológico, foram medidos e apresentaram uma maior acidez do que o soro fisiológico, mas não o suficiente para influenciar nos resultados após administração por via ip.

Importantes evidências que indicam a baixa toxicidade do xarope e do extrato de *M. laevigata* foram descritas neste estudo. A administração do xarope, por via oral, não alterou o comportamento dos animais nos testes de toxicidade sub-crônica e crônica. As alterações comportamentais apresentadas pelos ratos nos

testes de toxicidade aguda tratados com uma dose única do xarope ou extrato de *M. laevigata* não duraram mais do que 24 horas.

A DL₅₀ em camundongos e ratos do xarope de *M. laevigata* foi calculada como sendo superior a 478 mg/kg de cumarina, correspondendo à dose de 10 g/kg do extrato liofilizado de *M. laevigata* por via oral. A baixa toxicidade do extrato fluído desta planta por via oral já havia sido descrita por Oliveira *et al.* (1985b).

Os resultados obtidos sugerem que o procedimento experimental de administração do xarope de *M. laevigata* por meio de sonda rígida orogástrica, assim como as manipulações diárias dos animais, não comprometeram o estado nutricional e o crescimento dos ratos tratados durante até 90 dias com o veículo-água e com xarope sem ou com extrato de *M. laevigata*.

No teste de atividades gerais tanto os camundongos como os ratos apresentaram predominantemente sinais de efeitos depressores do sistema nervoso central.

A grande variabilidade dos parâmetros bioquímicos e hematológicos encontrada na literatura ressalta a importância dos grupos controle em todos os experimentos e a necessidade de se determinar parâmetros próprios de referência da colônia de animais estudada. A avaliação crítica dos resultados encontrados exige que esta variabilidade seja considerada porque as alterações podem significar diferenças estatísticas, mas não necessariamente indicar comprometimento das funções orgânicas.

As análises realizadas nos animais tratados com água nos vários grupos experimentais possibilitaram a elaboração de parâmetros hematológicos, bioquímicos e da massa dos órgãos (fígado e rins) da colônia de ratos *Wistar*, machos e fêmeas, provenientes do biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná e mantidos no biotério do setor de Ciências Biológicas da UFPR. A idade dos animais variou entre 2 a 6 meses sendo as coletas e análises de sangue realizadas no período de abril a setembro de 2003, em Curitiba-PR. Além dos valores médios gerais, a avaliação também permitiu a comparação das médias obtidas entre grupos com sexo e idade diferentes, evidenciando a interferência destes fatores sobre os parâmetros analisados.

A diminuição do tempo de coagulação sangüínea (TCS) verificada nos ratos machos após o tratamento diário durante 28 dias com a dose (repetida) de 14 mg/kg

de cumarina do xarope de *M. laevigata* não foi observada quando esta mesma dose foi administrada durante 90 dias e também não foi observada nos ratos fêmeas. No entanto, a redução do TCS observado somente nos animais machos tratados durante 28 dias com a maior dose encontra-se dentro da faixa dos valores de referências da colônia. De forma semelhante, o aumento apresentado no TCS nas fêmeas tratadas com a maior dose única de 47,8 mg de cumarina do extrato de *M. laevigata* administrado via ip não foi observado nos ratos machos tratados com esta mesma dose e esse aumento ficou dentro dos valores de referência da colônia sugerindo não ser uma alteração que tenha significado clínico neste parâmetro (TCS).

O tempo de coagulação sangüínea assim como as contagens de plaquetas são testes laboratoriais de rastreamento da hemostasia (MURRAY *et al.*, 1994; HANDIN, 1999). A estase sangüínea e o contato do sangue total com o tubo de ensaio desencadeiam o processo de coagulação que culmina com a formação do tampão plaquetário, dependente da adesão, degranulação e agregação plaquetária. Alterações da hemostasia induzidas por fármacos ocorrem principalmente pela alteração do número de plaquetas, como pela destruição imunológica ou perturbação da trombopoese medular, ou pela alteração da degranulação plaquetária, ou pela inibição da ciclooxygenase. O aumento da viscosidade sangüínea, a hiperlipemia e o aumento da agregação plaquetária podem estar associados à diminuição do TCS enquanto que deficiências de fatores de coagulação, como nas hepatopatias, ou interferências na adesão, degranulação e agregação plaquetárias levam ao aumento do TCS. Os resultados obtidos indicam que a elevação do número de plaquetas observada em ratos machos e fêmeas tratados com o extrato de *M. laevigata* (via ip) em dose única não é o fator responsável pelo aumento do tempo de coagulação sangüínea (TCS) observado nas fêmeas, pois o efeito esperado seria o inverso.

A avaliação hematológica fornece importantes indícios de manifestações tóxicas locais e sistêmicas induzidas por fármacos. Alterações no número de células circulantes podem indicar o comprometimento da hemopoese devido a interferências na multiplicação, maturação ou diferenciação celular, processos esses dependentes das células pluripotentes da medula óssea, do microambiente medular e dos fatores reguladores envolvidos. O tempo de instalação e a reversibilidade ou não das

lesões, também sugerem os prováveis mecanismos de injúria desencadeados (WYLLIE & WYLLIE, 1991; WEISS, 1993; PISONI *et al.*, 2001).

As alterações observadas na série eritrocitária dos animais tratados com uma única dose (ip) ou com doses repetidas (vo) do xarope de *M. laevigata*, por períodos de até 90 dias indicam apenas variações biológicas, sem significado clínico, visto que estes valores encontram-se dentro de parâmetros hematológicos para ratos, descritos na literatura, assim como dos valores de referência da colônia dos animais tratados apenas com o água (controle). Embora os animais tratados durante 28 dias com xarope de *M. laevigata* nas doses de 3,5; 7,0 e 14,0 mg/kg de cumarina por via oral tenham apresentados valores de hemoglobina, de hematócrito, de VCM e de HCM acima dos valores de referência da colônia, estes resultados não apresentam significado clínico já que os grupos controles (água e xarope) também apresentaram estes valores mais elevados.

A série leucocitária também não apresentou alterações relevantes após os tratamentos com *M. laevigata*. A diferença observada na contagem total dos leucócitos no teste agudo após administração da dose única de 143,4 mg/kg, nos machos, está dentro dos valores de referência da colônia e não se repetiu com as outras doses maiores, descartando qualquer efeito dependente de dose. As alterações observadas nas contagens percentuais das células leucocitárias também foram pontuais e ficaram dentro dos limites dos valores de referência da colônia, sugerindo a ausência de evidências de efeitos deletérios do xarope da *M. laevigata* sobre a série leucocitária.

As provas de função hepática utilizadas neste estudo procuraram rastrear um possível comprometimento das funções de síntese e metabolização do fígado, assim como a presença de enzimas associadas à lesão tecidual. Os resultados obtidos acerca dos níveis séricos de proteínas totais e albumina, de colinesterase, de colesterol total e de triglicérides indicam que não houve prejuízo da função hepática de síntese. As diferenças estatísticas encontradas: (I) na redução dos níveis de proteínas totais (ratos fêmeas tratadas com dose única de 286,8 mg/kg e nos ratos machos tratados com as nas doses de 143,4; 286,8 (vo) e 14,3 (ip) mg/kg); (II) na redução da albumina (ratos machos tratados com dose única de 286,8 mg/kg e com a dose repetida durante 90 dias de 7,0 mg/kg); (III) no aumento da bilirrubina total (ratos fêmeas tratadas com uma dose única de 286,7 mg/kg), (IV) no aumento

da fosfatase de alcalina (ratos fêmeas tratados com dose única de 286,8 mg/kg e ratos machos tratados com dose única (ip) de 14,3 mg/kg e as doses repetidas de 7 e 14 mg/kg durante 28 dias) e (V) aumento da AST (ratos machos tratados com as doses únicas de 143,4 (vo) e 14,3 (ip) mg/kg) poderiam sugerir uma hepatotoxicidade, pois é relatado que a cumarina isolada quando administrada na dose única de 125 – 500 mg/kg provoca uma rápida depleção dos grupos sulfrídicos não protéicos hepático e após 24 horas ocorre a necrose centrolobular hepática e elevação plasmática das enzimas alanina e aspartato aminotransferase (LAKE, 1999). Contudo, todos os valores alterados encontram-se dentro da faixa dos valores de referência da colônia, além disto, estas alterações são pontuais e não ocorreram de forma dependente da dose. Podemos inferir que outras substâncias químicas presentes na *M. laevigata* podem estar dificultando a absorção da cumarina de forma semelhante ao que ocorre com o efeito das saponinas, as quais retardam a absorção da cafeína na *Paullinia cupana* (guaraná) e/ou ainda que essas outras substâncias estejam promovendo hepatoproteção.

A não alteração na dosagem do colesterol, triglicerídeos e *HDL*-colesterol demonstram que não há interferência sobre o metabolismo dos lipídios.

Os valores das bilirrubinas totais determinados neste estudo, assim como as atividades séricas da fosfatase alcalina, indicam que a metabolização hepática e a excreção biliar não foram comprometidas pela administração aguda ou crônica do xarope de *M. laevigata*. Todos os valores determinados encontram-se dentro dos valores de referência da colônia, sugerindo que não houve obstrução do fluxo biliar com conseqüente acúmulo e regurgitação dos componentes biliares ao plasma de produtos como as bilirrubinas, os ácidos biliares e o colesterol (BALESTRERI & REJ, 1994; DUFOUR *et al.*, 2000; JMELNITZKY *et al.*, 2000).

As atividades séricas das aminotransferases não foram alteradas, pois, os resultados obtidos ficaram dentro dos valores de referências da colônia. Apenas os valores da AST obtidos em ratos machos foram alterados após o tratamento com uma dose única de 143,4 mg/kg (vo) e 14,3 mg/kg (ip). Estas enzimas apresentam atividade aumentada quando ocorre lesão celular, sendo a ALT mais específica que a AST para indicar hepatopatias. O aumento inicial das aminotransferases em hepatopatias severas pode não ser observado quando o quadro evolui para um maior comprometimento do parênquima e conseqüentemente da síntese dessas

enzimas (MURRAY *et al.*, 1994; JMELNITZKY *et al.*, 2000). No entanto, este comprometimento manifesta-se através de outras alterações como a hipoalbuminemia e a hiperbilirrubinemia, o que não ocorreu nos animais expostos ao tratamento com diferentes doses do xarope e extrato de *M. laevigata*.

As diferenças estatísticas verificadas na massa relativa do fígado nos camundongos e ratos tratados com a *M. laevigata* também não se encontraram fora dos valores de referência da colônia para os animais do mesmo sexo. Portanto, não encontramos evidências de hepatotoxicidade da *M. laevigata* em camundongos e ratos.

Não foram evidenciadas alterações sugestivas de disfunção pancreática exócrina ou endócrina após a exposição aguda, subcrônica e crônica de diferentes doses do xarope e extrato de *M. laevigata*, apesar da atividade sérica da amilase estar mais elevada nos ratos fêmeas tratados com a dose única (ip) de 14,3 mg/kg e a dose repetida (vo) de 14,0 mg/kg durante 28 dias. A elevação dos valores da amilase encontrados nos ratos machos tratados durante 28 dias com as doses de 7,0 e 14 mg/kg poderia estar indicando uma relação entre dose e efeito (reversível, pois no grupo satélite estes valores não estavam alterados). Porém, quando os animais foram tratados com estas mesmas doses durante o período de 90 dias, os valores da amilase não foram alterados nem com a menor nem com a maior dose, descartando, portanto, a hipótese de dependência de dose e/ou de tempo de tratamento. De qualquer forma, as diferenças estatísticas não sugerem alterações clínicas importantes porque todos os valores, mesmo os alterados, encontram-se dentro dos limites dos valores de referência da colônia. De forma semelhante, as diferenças estatísticas observadas nos valores da glicemia plasmática dos ratos tratados com o xarope e extrato de *M. laevigata* não devem ser considerados como indicativos de alteração clínica importante uma vez que se encontram dentro dos valores de referência citados na literatura e dos valores de referência da colônia.

Não houve evidência de nefrotoxicidade do xarope e extrato de *M. laevigata*, pois, o equilíbrio hidro-eletrolítico (como a excreção de compostos nitrogenados) não foi alterado. As diferenças estatísticas observadas predominantes após os tratamentos com uma única dose (toxicidade aguda) os valores do ácido úrico, sódio e potássio sérico ficaram dentro dos valores de referência da colônia. A dosagem de

uréia não apresentou diferença e a dosagem da creatinina só foi diferente em um grupo, mas permaneceu dentro dos valores de referência da colônia.

Outro parâmetro analisado para avaliar a nefrotoxicidade foi a determinação da massa relativa dos rins. Nos camundongos não ocorreu o aumento da massa relativa dos rins dos animais tratados com dose única de *M. laevigata* em comparação aos tratados com água (controle). Somente os ratos machos tratados com dose repetida de 14 mg/kg, durante 28 dias, apresentaram aumento da massa relativa do rim esquerdo quando comparado aos ratos tratados apenas com água (controle). Nos quadros de patologias renais, além das alterações destes parâmetros ocorre redução dos níveis séricos de proteínas totais e de albumina, aumento de lipídios como colesterol e triglicerídeos ou anemia. Nenhuma dessas alterações foi observada neste estudo. Concluímos, portanto que não temos evidências de nefrotoxicidade induzida pela *M. laevigata*.

Todos os resultados obtidos através do teste de atividade geral, da determinação da DL₅₀, da evolução ponderal, das determinações hematológicas, das determinações bioquímicas e eletrolíticas séricas, e da avaliação macroscópica sugerem a ausência de toxicidade do xarope de *M. laevigata* nas doses de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina em roedores.

7 - CONCLUSÕES

A DL₅₀ determinada para o xarope de *M. laevigata* administrado por vo, em camundongos e ratos (ambos sexos) é superior a 478,02 mg/kg de cumarina, que corresponde a 10 g/kg do extrato liofilizado.

A DL₅₀ determinada para o extrato de *M. laevigata* administrado, por via ip, em camundongos (ambos sexos) é de 43,18 mg/kg de cumarina.

A DL₅₀ determinada para o extrato de *M. laevigata* administrado, por via ip, em ratos foi de 26,18 mg/kg de cumarina para as fêmeas e de 46,15 mg/kg de cumarina para os machos.

Uma única dose (vo) de xarope de *M. laevigata* (143,4; 286,8 e 478 mg/kg de cumarina) e por via intraperitoneal da solução de *M. laevigata* (14,3 e 47,3 mg/kg de cumarina) não produziram alterações nas determinações hematológicas, bioquímicas e de massa realizadas após 14 dias, indicando a ausência de toxicidade do guaco (*M. laevigata*) sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica em ratos machos e fêmeas.

Tratamentos repetidos diariamente, por via oral, durante 28 dias (sub-crônico) e durante 90 dias (crônico) com as dosagens de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina do xarope de *M. laevigata* não produziram toxicidade sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica de ratos machos e fêmeas.

O tratamento de ratos machos com as doses repetidas diárias de 3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina, vo, do xarope de *M. laevigata* por 90 dias indicam ausência de toxicidade do guaco (*M. laevigata*) sobre o aparelho reprodutor masculino de ratos.

De acordo com legislação brasileira em vigor (RDC 17 –ANVISA, 2002) há necessidade de realizar o teste de toxicidade pré-clínico em mais uma espécie, sendo um animal não roedor (próximo passo), daí sim, poderão ser efetuados o teste de toxicidade clínica (em humanos) e os estudos clínicos.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOY, A. L. **Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) (Asteraceae)**. Porto Alegre, 1999. 120 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

ALMEIDA, J. M. L.; SANTANA, R.; ROCHA, L. M.; SANTOS, E. V. M.; SHARAPIN, N. Processo de fabricação e determinação do prazo de validade do xarope de guaco – *Mikania glomerata* Spreng. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 1998, p. 07.017, 1998.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2002 – Registro de Medicamentos Fitoterápicos. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: www.anvisa.gov.br . Acesso em 15 mar. 2002. Ou D.O. nº 40-E, Seção 1, p. 25, de 25/2/2000.

BALISTRERI, W.; REJ, R. Liver function. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. (ed.). **Tietz Textbook of Clinical Chemistry**, 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1994, p. 1449-1512.

BDT – BASE DE DADOS TROPICAL. Lista da Flora Ameaçada de Extinção no Brasil. Disponível em: www.bdt.fat.org.br/species . Acesso em 28 jan. 2003.

BIAVATTI, M.W.; KOERICH, C. A.; HENCK, C.H.; ZUCATELLI, E.; MARTINELLI, F. H.; BLOCH, L.; LEITE, S. N. Análise físico-química e doseamento da cumarina (1,2 benzopirona) em extratos fluídos de guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip. Ex Baker). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVII, 2002, Cuiabá – MT. **Anais...**Cuiabá: UFMT, 2002, cd-room.

BIGHETTI, A. E. **Atividade antiulcerogênica do extrato bruto hidroalcoólico e da cumarina isolada da *Mikania laevigata* Schultz Bip.**. Campinas, 1999. 100 f. Dissertação (Mestre em Ciências na Área de Farmacologia) – Universidade Estadual de Campinas.

BIGHETTI, A. E.; ANTÔNIO, M. A.; KOHN, L. K.; REHDER, V.L.G.; M. A.; CARVALHO, J. E. Atividade antiulcerogênica da cumarina isolada da *Mikania laevigata* Schultz Bip.. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, XVI, 2001, Caxambú – MG. **Anais...**São Paulo: FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 2001, p. 423, 2001.

BIGHETTI, A. E.; ANTÔNIO, M.A.; KOHN, L. K.; VILELA, L.; FIORENTINI, B.G.; REHDER, V.L.G.; CARVALHO, J. E. Atividade antiulcerogênica da fração rica em ácidos diterpênicos isolada da *Mikania laevigata* Schultz Bip. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL, XXXIV, 2002, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**Águas de Lindóia: 2002, p. 07.087, 2002.

BIGHETTI, A. E.; KOHN, L. K.; ANTÔNIO, M.A.; REHDER, V.L.G.; FOGGIO, M. A.; CARVALHO, J. E. Estudo da atividade antiulcerogênica dos extratos da *Mikania*

laevigata. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 1998, p. 01.213, 1998.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Processo-consulta CFM n. 0500/90 PC/CFM/n.06/1991**. Disponível em: <<http://www.cfm.org.br>> Acesso em: 10 abr 2003

BRASIL. Portaria nº 116/MS/SNVS, de 8 ago. 1996. **Diário Oficial** da União da República Federativa do Brasil, Brasília, n. 155, p. 15199-15200. 12 ago. 1996. disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias?116_96.htm> Acesso em: 01 mar. 2002.

CABRAL, L. M; SANTOS, T. C. dos; ALHAIQUE, F. Development of a profitable procedure for the extraction of 2-H-1-benzopyran-2-one (coumarin) from *Mikania glomerata*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 27, n. 1, p. 103-106, 2001.

CANDEO, E. P; MAFRA, D. P; VARGAS JR., A; PETERS, R. R. Avaliação das atividades farmacológicas e toxicológicas de amostras comerciais contendo *Mikania glomerata* Sprengel. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL, XXXIV, 2002, Águas de Lindóia. **Anais...**Águas de Lindóia: 2002, p. 201.

CASTRO, E. M. de. **Alterações anatômicas fisiológicas e fitoquímicas em *Mikania glomerata* Sprengel (GUACO) sob diferentes fotoperíodos e níveis de sombreamento**. Lavras, 2002. 221 f. Tese (Doutor em Agronomia) – Universidade Federal de Lavras.

CASTRO, F. F. M; CASTRO, M. L. **Corticosteróides nas alergias respiratórias**. São Paulo: Vivali, 1999.

CAVALCANTI, A. M. **Determinação da toxicidade pré-clínica do extrato aquoso bruto das partes aéreas isentas de inflorescência de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) em ratos**. Curitiba, 2002. 206 f. Dissertação (Mestre em Farmacologia) – Universidade Federal do Paraná.

CELEGHINI, R. M. dos S; VILEGAS, J. H. Y; LANÇAS, F. M. Análise quantitativa de cumarina em amostras comerciais de “guaco” por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). **Rev. Bras. Pl. Med.** v. 1, n. 2, p. 23-28, 1999.

CHIARI, L; MACHADO, P. V; BOTSARIS, A. S; MARIANO, M. Avaliação da toxicidade aguda de fitoterápicos em camundongos e ratos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVII, 2002, Cuiabá. **Anais...**Cuiabá: UFMT, 2002, cd-room.

COIMBRA, R. **Notas de fitoterapia**. Rio de Janeiro: Laboratório Clínico Silva Araújo, 1942.

CRONQUIST, A. **An integrated system of classification of flowering plants**. New York: Columbia University Press, 1988.

DUFOUR, D. R. *et al.* Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory tests. **Clin Chem**, v. 46, n.12, p. 2027-2049, 2000.

EVANS, W. C. **Farmacognosia tease – Evans**. 13^a ed. México: Interamericana, 1991.

FAPESP. Farmacologia - Amplo espectro. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, n. 74, p. 43-45, abril 2002.

FARIAS, A. T; LIMBERGER, R. P; SIMÕES PIRES, C. A; HENRIQUES, A. T. Análise da composição química do óleo volátil de cinco espécies do gênero *Mikania*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 1998, p. 03.195.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FERNANDES, J. B. F; VARGAS, V. M.F. Mutagenic and antimutagenic potential of the medicinal plants *M. laevigata* and *C. xanthocarpa*. **Phytotherapy Research**, v. 17, p. 269-273, 2003.

FIERRO, I. M; SILVA, A. C. B. da; LOPES, C. da S; MOURA, R. S. de; BARJA-FIDALGO, C. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 66, p. 19-24, 1999.

FRANCHI, M. S.. **Contribuição ao estudo farmacognóstico da folha de *Mikania glomerata* Sprengel, Asteraceae**. Curitiba, 2000. 87 f. Dissertação (Mestre em Botânica) – Universidade Federal do Paraná.

GOODMANN, L. S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996.

HANDIN, R. I. Hemorragia e trombose. In: FAUCI, A. S. *et al.* (ed.). **Harrison: Medicina Interna**. 14. ed. v.1. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1999. p. 361-373, 779-797.

HOLETZ, F. B; PESSINI, G. L; SANCHES, N. R; CORTEZ, D. A. G; NAKAMURA, C. V; DIAS FILHO, B. P. Screening of some plants used in the brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, n. 7, v. 97, p.1027-1031, October 2002.

JMELNITZKY, A. C. *et al.* Clinic-epidemiological significance of drug hepatotoxicity in liver disease consultation. **Acta Gastroenterol Latinoam**, v. 30, n. 2, p. 77-84, 2000.

JOLY, A. B. **Botânica: introdução à taxonomia vegetal**. 8. ed. São Paulo: Nacional, 1998.

LAKE, B. G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 37 (4), p. 423-453, 1999.

LEITE, M. das G. R; SOUZA, C. L. de; SILVA, M. A. M. da; MOREIRA, L. K. A; MATOS, F. J. de A; VIANA, G. S. B. Estudo farmacológico comparativo de *Mikania glomerata* Spreng (guaco), *Justicia pectoralis* Jacq (anador) e *Torresea cearensis* Fr. All (cumarú). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, n. 74, v. 1, p. 12-15, 1993.

LIMA, N. P; BIASI, L. A; ZANETTE, F; NAKASHIMA, T. Produção de mudas por estaquia de duas espécies de guaco. **Hortic. bras.**, v. 21 (1), p. 106-109, 2003a.

LIMA, N. P; BIASI, L. A; ZANETTE, F; NAKASHIMA, T. Estaquia semilenhosa e análise de metabólitos secundários de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schultz Bip. Ex Baker). **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v. 5, n. 2, p. 47-54, 2003b.

LOPES, M. L. A. P; SANTOS, E. V. M; ALMEIDA, J. M. L; SHARAPIN, N. Estudos para determinação do prazo de validade e condições de armazenamento de folhas de *Mikania glomerata* Spreng. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 1998, p. 07.018, 1998.

LUCAS, V. Estudo farmacognóstico do guaco *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista da Flora Medicinal**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 101-132, jan. 1942.

MAGALHÃES, P. M. de. Agrotecnología para el cultivo de guaco o guaco oloroso. IN: MARTINEZ, A; VICENTE, J; BERNAL, M; HENRY, Y; CARCERES, A. **Fundamentos de agrotecnologia de cultivo de plantas medicinales iberoamericanas**. Santafé de Bogotá: CAB/CYTED, 2000, 536 p.

MALONE, M. H. Pharmacological approaches to natural products screening and evaluation. In: WAGNER, H; WOLF, P.(eds). **Natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity**. Berlin: Springer-Verlag, p.23-53, 1977

MORAES, M. D. de. **A família Asteraceae na planície litorânea de Picinguaba município de Ubatuba – São Paulo**. Campinas, 1997. 154 f. Tese (Mestre em Ciências Biológicas) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.

MURRAY, R. K. *et al.* **Haper: bioquímica**. 7.ed. São Paulo: Atheneu, 1994.

NEGREIROS, D. P; CALIXTO, J. B; MEDEIROS, Y. S. Efeitos dos extratos brutos de *Cephaelis ipecacuanha* e *Mikania glomerata* S na artrite induzida experimentalmente em ratos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Anais...**Florianópolis: UFSC, 1996, p. 81.

NEVES, L. de J; SÁ, M. de F. A. Contribuição ao estudo das plantas medicinais *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 2, p. 42-47, 1991.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Guideline 408**: subchronic oral toxicity – Rodent: 90 – Days, adopted 21/0/98. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). **Guidelines for testing of chemicals**, section 4 – health effects, part 423 acute oral toxicity – acute toxic class method, revised draft guideline, november 1999 Paris, adopted in march 1996.

OLIVEIRA, D. M; CALIXTO, J. B; MEDEIROS, Y. S. Efeitos dos extratos brutos de *Cephaelis ipecacuanha* e *Mikania glomerata* S na pleurisia induzida em ratos. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Anais**...Florianópolis: UFSC, 1996, p. 82.

OLIVEIRA, F de; ALVARENGA, M. A; AKISUE, G; AKISUE, M.K. Isolamento e identificação de componentes químicos de *Mikania glomerata* Sprengel de *Mikania laevigata* Schultz Bip. Ex Baker. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, São Paulo, n. 20, v. 2, p. 169-183, 1984.

OLIVEIRA, F de; AKISUE, G; AKISUE, M.K; JORGE, L. I. F. Morfodiagnose das folhas e das partes reprodutivas de *Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker. **Rev. Bras. Farmacog.**, n. 1,v. 1, p. 20-34, jan/jun, 1986a.

OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G; AKISUE, M. K; MANCINI, B; CHUMZUM, M. Morfodiagnose do axófito do guaco: *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, n. 8, v. 9, p. 11-24, 1987.

OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G; AKISUE, M. K; MANCINI, B; CHUMZUM, M. Morfodiagnose do guaco – *Mikania glomerata* Sprengel – Compositae. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 7, p. 17-26, 1985.

OLIVEIRA, F de; OGA, S; AKISUE, G; AKISUE, M.K. Parâmetros físicos e químicos e efeito antiedema dos extratos fluídos de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) e de guaco de mato (*Mikania laevigata* Schultz Bip ex Baker). **An. Farm. Quim.**, São Paulo, v.25 (1,2), p. 50-54, 1985b.

OLIVEIRA, F. de; SAITO, M. L; GARCIA, L. de O. Morfologia externa das partes aéreas e anatomia foliar das espécies brasileiras de *Mikania* secção *Globosae* Robinson – visão farmacognóstica. **LECTA – USF**, Bragança Paulista, n. 12, v. 1, p. 23-65, 1994.

OSORIO, A. de C. **Controle de qualidade do extrato fluído e tintura de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel)**. São Paulo, 2002. 121 f. Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

PAULA, K. M. de; VARGAS JÚNIOR, A; KANIS, L. A; PETERS, R. R. Avaliação da atividade anti-nociceptiva do extrato bruto hidroalcoólico de *Mikania glomerata* Sprengel(EBMG). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E

TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL, XXXIV, 2002, Águas de Lindóia. **Anais...Águas de Lindóia: 2002**, p. 201.

PISONI, R; RUGGENENTI, P; REMUZZI, G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. **Drug Saf**, v. 24, n. 7, p. 491-501, 2001.

PONTE, F. L. R; QUEIROZ, M. P; MAIA, M. B. de S. Avaliação da toxicidade pré-clínica de dois fitoterápicos à base de extrato de própolis, mel de abelha e extrato de *Mikania glomerata* ou extrato de frutos de *Ananás commomus*, em roedores. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVII, 2002, Cuiabá. **Anais...Cuiabá: UFMT, 2002**, cd-room.

REHDER, V. L. G; BIGHETTI, A. E; CARVALHO, J. E; ALVES, A; VILELA, ANTÔNIO, M. A. Atividade antiulcerogênica de *Mikania laevigata* e *Mikania glomerata*. In: 24ª REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 2001. **Anais... SBQ, 2001**.

REHDER, V. L. G; SARTORATTO, A; MAGALHÃES, P. M; FIGUEIRA, G. M; MONTANARI Jr, I; LORENÇO, C. M. Teor de cumarina em *Mikania laevigata* Schultz Bip., ex Baker em função do cultivo, colheita e secagem. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...São Paulo: UNIFESP, 1998**, p. 02.026, 1998.

SÁ, R. C. S; FERREIRA, C. M. F. V; OLIVEIRA, F. S; MORAIS, L. C. S. L; FRANCO, C. I. F; FLORÊNCIO, C. P; QUINTANS-JÚNIOR, L. J; ALMEIDA, R. N. *Mikania glomerata* hydroalcoholic extract: evaluation of long-term exposure on Wistar rats' pituitary gland, gonads and testosterone level.. In: PHARMATECH VII – ENECQ IV – INTERNATIONAL CONFERENCE ON PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND QUALITY CONTROL, 2003, João Pessoa. **Anais...João Pessoa: UFPB, 2003a**, cd-room.

SÁ, R. C. S; GUERRA, M. O; ALMEIDA, R. N.. Estudo da toxicidade do extrato hidroalcoólico obtido das partes aéreas de *Mikania glomerata* após tratamento subcrônico de ratos Wistar. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVII, 2002, Cuiabá. **Anais...Cuiabá: UFMT, 2002**, cd-room.

SÁ, R. de C. da S. e; LEITE, M. N; REPOREDO, M. de M; ALMEIDA, R. N. de. Evaluation of long-term exposure to *Mikania glomerata* (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level. **Contraception**, n.67, p. 327-331, 2003b.

SAITO, F. K. **Programa letal exe. F.K.S. vs.1.3. 1991**. Soft do Método estatístico de Litchfield e Wilcoxon, baseado em "Simplified methods of evaluating dose-effect experiments". 1 disquete (25,9 KB 3_{1/2}" MS.DOS.

SANTOS, P. A. de; PEREIRA, A. M. S; FRANÇA, S.C; LOPES, N. P. Esteróides e cumarina em calos de *Mikania glomerata* Sprengel. **Rev. Bras. De Ciên. Farmac.**, n. 2, v. 35, p. 231-235, 1999.

SANTOS, S. C; PEREIRA, C. I; BIAVATTI, M. W. Doseamento da cumarina (1,2 benzopirona) no xarope de guaco (*Mikania glomerata* Spreng) produzido pelo laboratório de fitoterápicos da UNIVALE. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XV, 1998, Águas de Lindóia – SP. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 1998, p. 08.019, 1998.

SANTOS, T. C dos; CABRAL, L. M; TOMASSINI, T. C. B. Contribuição para o estudo fitoquímico de *Mikania glomerata* Sprengel. In SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis: UFSC, 1996, p. 177.

SILVA, R. A. D. **Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil**. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1929. 1149 p.

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**. Porto Alegre: Ed. da Universidade/UFRGS, 1995. 173p.

SOARES de ARRUDA, A. M; ALLEGRETTI, C.H; SCOLARI TEIXEIRA, S. R; de MORAES SANTOS, C. A. Atividade antinociceptiva do extrato bruto hidroalcoólico de *Mikania glomerata* S. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, XVI, 1996, Caxambú. **Anais...**Caxambú: Federação de Sociedades de Biologia Experimental, 2001, p. 424

SOARES de ARRUDA, A. M; SANTOS, F. C. P. dos; SANTOS, C. A M. dos. Ação antinociceptiva do MG05, isolado de extrato bruto hidroalcoólico de folhas de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco). In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, XVI, 1996, Caxambú. **Anais...**Caxambú: Federação de Sociedades de Biologia Experimental, 2001b, p. 424.

SOARES DE MOURA, R; CARVALHO, L. C. R. M; LOPES, C. S; CRIDDLE, D. N; PINTO, A. C; JANSEN, J.M; ALVES PEREIRA, S; FREITAS, M. C. Efeito do guaco (*Mikania glomerata*) na musculatura lisa respiratória. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Anais...**Florianópolis: UFSC, 1996, p. F-109.

SOARES de MOURA, R; COSTA, S. S; JANSEN, J. M; SILVA, C. A; LOPES, C. S; BERNARDO-FILHO, M; NASCIMENTO da SILVA, V; CRIDDLI, D.N; PORTELA, N. B; RUBENICH, L. M. S; ARAÚJO, R. G; CARVALHO, L. C. R. M. Bronchodilator activity of *Mikania glomerata* Sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea. **J Pharm Pharmacol.**, n. 54, v. 2, p. 249-256, 2002.

SUYENAGA, E. S; LIMBERGER, R; MENUT, C; CHAVES, C. G; HENRIQUES, A. T. Composição química de óleos essenciais de três espécies de *Mikania* de ocorrência no sul do Brasil. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XIV, 1996, Florianópolis. **Anais...**Florianópolis: UFSC, 1996, p. Q-010.

SUYENAGA, E. S; RECHE, E; FARIAS, F. M; SCHAPOVAL, E. E. S; CHAVES, C. G. M; HENRIQUES, A. T. Antiinflammatory investigation of some species of *Mikania*. **Phytotherapy Research**, n. 16, p. 519-523, 2002.

TONIN, F.G; TAVARES, M. F. M. Otimização de extração de cumarina em folhas de *Mikania laevigata* para uso fitoterápico. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, XVII, 2002, Cuiabá – MT. **Anais...**Cuiabá: UFMT, 2002, p. FC. 010.

VILEGAS, J. H.Y; MARCHI, E; LANÇAS, F. M. Extraction of low-polarity compounds (with emphasis on coumarin and kaurenoic acid) from *Mikania glomerata* ("guaco") leaves. **Phytochemical Analysis**, v. 8, p. 266-270, 1997.

VENEZIANI, R. C. S; OLIVEIRA, D. C. R. de. Constituents of *Mikania glomerata* Sprengel. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 27, p. 99-102, 1999.

WEISS, D. J. Leukocyte response to toxic injury. **Toxicol Pathol**, v. 21, n. 2, p. 135-140, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). **International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects**. Geneva, 1993a. 63p.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION FACT SHEET N° 206. **Bronchial asthma**. Geneva: World Health Organization, jan 2000. disponível em: <<http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html>> Acesso em: 26 abr. 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality control methods for medicinal plant materials**. Geneva: World Health Organization, 71 p, 1998.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, Regional Office for the Western Pacific. **Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines**, Manila, 86 p, 1993b.

WYLLIE, E; WYLLIE, R. Routine laboratory monitoring for adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. **Epilepsia**, v. 32, suppl. 5, S74-79, 1991.

ANEXOS

TABELA 04 - GANHO DE MASSA CORPORAL RELATIVA EM CAMUNDONGOS NO 7º DIA
 APOÉS DOSE ÚNICA DE XAROPE DE GUACO (*Mikania laevigata*)

| Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| machos | -1,6 | -3,4 | 5,8 | -8,8 | 0,0 | 2,7 | 8,3 | - |
| | 0,9 | 5,9 | -9,1 | # | -0,9 | -2,7 | -0,3 | 3,0 |
| | 1,2 | 0,9 | 1,3 | -7,8 | -6,3 | 4,7 | -0,5 | - |
| | 4,4 | 2,0 | 4,9 | -2,5 | 0,6 | 1,2 | 0,0 | - |
| | -4,0 | 0,3 | 0,0 | -0,7 | -1,4 | 10,6 | 4,7 | - |
| | -3,0 | 2,8 | 13,3 | 0,6 | 1,8 | 4,7 | 0,0 | - |
| | -3,6 | 6,1 | -1,2 | -0,7 | 3,0 | 3,5 | -7,3 | -2,3 |
| | -1,2 | 0,0 | 6,3 | -5,4 | 3,4 | 2,8 | 1,1 | - |
| | -1,4 | 3,5 | 4,7 | -3,1 | -1,9 | 1,2 | 8,0 | - |
| | 4,3 | 3,9 | -1,3 | -2,6 | -3,7 | 7,8 | 5,2 | -1,1 |
| Média | -0,407 | 2,205 | 2,463 | -3,437 | -0,546 | 3,654 | 1,912 | -0,138 |
| Desvio Padrão | 3,024 | 2,884 | 5,989 | 3,252 | 3,007 | 3,676 | 4,712 | 2,820 |
| Intervalo de confiança | -6,5 | -3,6 | -9,5 | -9,9 | -6,6 | -3,7 | -7,5 | -5,8 |
| | 5,6 | 8,0 | 14,4 | 3,1 | 5,5 | 11,0 | 11,3 | 5,5 |

| Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| fêmeas | 11,58 | 2,33 | -4,35 | 3,05 | -3,90 | 1,83 | -1,43 | - |
| | 2,70 | -1,03 | # | 3,80 | # | 0,34 | 1,12 | -5,37 |
| | 6,49 | -3,35 | -1,51 | 4,86 | - | 3,69 | -3,31 | - |
| | 3,69 | 4,69 | -4,50 | 1,05 | -3,18 | -12,15 | -1,60 | - |
| | 2,93 | -2,21 | 0,35 | -0,75 | -4,70 | 4,94 | -0,38 | - |
| | 2,78 | -0,62 | -0,96 | 0,00 | -3,77 | 9,09 | # | 0,37 |
| | # | 3,73 | -7,62 | -0,96 | -4,95 | -0,82 | -3,60 | - |
| | 3,33 | 2,44 | -7,84 | 3,12 | - | 1,42 | 0,37 | -6,38 |
| | 7,20 | 1,81 | -3,22 | 2,21 | -2,53 | -1,06 | -1,81 | - |
| | -0,72 | 0,00 | -6,38 | -1,40 | -1,61 | -9,09 | 1,83 | - |
| Média | 4,443 | 0,780 | -4,001 | 1,500 | -3,521 | -0,181 | -0,978 | -3,793 |
| Desvio Padrão | 3,523 | 2,624 | 2,935 | 2,213 | 1,182 | 6,306 | 1,873 | 3,643 |
| Intervalo de confiança | -2,6 | -4,5 | -9,9 | -2,9 | -5,9 | -12,8 | -4,7 | -11,1 |
| | 11,5 | 6,0 | 1,9 | 5,9 | -1,2 | 12,4 | 2,8 | 3,5 |

- óbito, # dado fora do Intervalo de Confiança

TABELA 05 - GANHO DE MASSA CORPORAL RELATIVA EM CAMUNDONGOS NO 14º DIA
APÓS DOSE ÚNICA DE XAROPE DE GUACO (*Mikania laevigata*)

| Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| machos | -5,57 | -2,25 | 4,62 | -8,79 | 5,28 | 4,76 | 18,91 | - |
| | 0,30 | 10,53 | -7,71 | 12,31 | 4,75 | -6,37 | 2,27 | 9,12 |
| | 0,60 | 0,88 | 6,41 | -3,25 | -3,29 | 4,65 | 3,30 | - |
| | 2,20 | 4,91 | 10,94 | 7,98 | 1,38 | 2,11 | 10,29 | - |
| | 2,28 | 7,67 | -3,70 | 3,39 | 4,68 | 15,00 | 14,34 | - |
| | -7,27 | 3,41 | 17,21 | 4,82 | -3,86 | 1,45 | 4,53 | - |
| | -6,44 | 6,07 | 1,18 | -0,36 | 6,40 | 3,47 | -5,87 | 5,56 |
| | 0,92 | 3,96 | 9,28 | -11,73 | 6,59 | 3,18 | 0,53 | - |
| | -1,99 | 7,86 | 6,69 | 0,00 | -6,58 | 0,00 | 11,11 | - |
| | -1,71 | 8,57 | 0,00 | 2,93 | 5,05 | 14,97 | 11,04 | 3,62 |
| Média | -1,67 | 5,16 | 4,49 | 0,73 | 2,04 | 4,32 | 7,04 | 6,10 |
| Desvio Padrão | 3,59 | 3,84 | 7,32 | 7,29 | 4,85 | 6,46 | 7,37 | 2,79 |
| Intervalo de confiança | -8,84 | -2,52 | -10,15 | -13,86 | -7,66 | -8,60 | -7,70 | 0,52 |
| | 5,50 | 12,84 | 19,13 | 15,32 | 11,74 | 17,24 | 21,79 | 11,68 |

| Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| fêmeas | # | 6,33 | -0,36 | # | -2,13 | -0,61 | 2,15 | - |
| | 6,18 | -1,71 | - | 5,32 | 6,99 | -0,67 | 4,85 | 28,60 |
| | 11,69 | -3,35 | 2,41 | 3,47 | - | 10,15 | 0,00 | - |
| | 6,97 | 5,86 | -4,15 | 3,85 | 2,12 | 4,36 | 1,92 | - |
| | 1,67 | -0,74 | 5,63 | 0,37 | 3,69 | 5,35 | 1,14 | - |
| | 11,11 | 2,47 | -1,59 | 3,27 | 3,08 | 10,23 | - | 1,12 |
| | 2,11 | 10,87 | -5,71 | 2,55 | -2,17 | 6,56 | -2,40 | - |
| | 4,44 | 5,57 | -7,46 | 5,47 | - | 3,90 | 10,37 | 31,30 |
| | 8,90 | 2,90 | -4,18 | 4,78 | 0,32 | -1,42 | -5,78 | - |
| | 0,72 | 6,91 | -4,56 | -0,35 | 1,94 | -4,17 | 4,40 | - |
| Média | 5,98 | 3,51 | -2,22 | 3,19 | 1,73 | 3,37 | 1,85 | 20,34 |
| Desvio Padrão | 4,06 | 4,44 | 4,18 | 2,05 | 3,06 | 4,95 | 4,59 | 16,70 |
| Intervalo de confiança | -2,15 | -5,36 | -10,58 | -0,91 | -4,39 | -6,53 | -7,32 | -13,07 |
| | 14,10 | 12,39 | 6,14 | 7,30 | 7,85 | 13,26 | 11,02 | 53,74 |

- óbito, # dado fora do Intervalo de Confiança

TABELA 06 - GANHO DE MASSA CORPORAL EM PERCENTUAL EM RELAÇÃO A MASSA CORPORAL INICIAL DOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|--------|-------|---------------------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|---------------------|-------|--------|-------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 18,88 | 11,91 | 7,72 | 6,19 | 9,74 | 13,96 | 0,34 | 15,98 | 27,61 | 19,72 | 22,64 | 19,20 | 16,37 | 49,57 | 34,30 | 33,06 | 55,10 | 58,30 | 40,40 | # | 53,90 | 80,80 | 81,50 | 70,40 | |
| 2 | macho | 17,62 | 13,24 | 4,40 | 7,80 | 27,31 | 12,42 | # | -13,98 | 34,44 | 9,82 | 28,42 | 26,81 | 6,23 | 35,74 | 44,35 | 60,92 | 51,40 | 46,00 | 55,20 | 49,10 | 68,00 | 63,40 | 54,80 | 65,90 | |
| 3 | macho | 8,77 | 11,15 | 8,01 | 6,29 | 17,13 | 1,75 | 2,07 | 25,00 | 25,17 | 6,82 | 14,93 | 24,80 | 10,74 | # | 39,21 | 48,12 | 82,40 | 55,00 | 66,50 | 46,10 | 48,30 | 104,40 | 70,50 | 79,60 | |
| 4 | macho | 14,69 | 12,64 | 7,35 | 7,20 | 17,67 | 8,88 | 8,31 | 16,52 | 26,94 | 10,27 | 14,23 | 15,27 | 16,19 | 46,75 | 19,49 | 27,00 | 56,70 | 59,60 | 50,20 | 57,30 | 71,10 | 103,10 | 48,40 | 80,00 | |
| 5 | macho | 16,24 | 12,16 | 4,88 | 6,77 | 24,06 | 11,41 | 1,67 | 15,98 | 18,85 | 13,38 | 18,48 | 17,28 | 25,83 | 49,37 | 65,04 | 40,91 | 82,30 | 68,90 | 31,80 | 48,70 | 79,70 | 61,30 | 81,40 | 77,40 | |
| 6 | macho | 9,19 | # | 7,84 | 6,74 | 15,44 | 8,03 | 8,90 | 12,11 | 18,88 | 12,55 | 17,04 | 34,75 | 23,95 | 49,39 | 53,88 | # | 28,10 | 52,80 | 75,40 | 37,70 | 51,60 | 66,20 | 58,70 | 66,40 | |
| 7 | macho | 14,58 | 13,04 | 9,58 | 6,67 | 24,51 | 12,03 | 7,67 | - | 23,33 | -3,08 | 10,47 | 18,80 | 5,86 | 30,23 | 54,98 | 48,95 | 62,20 | 53,40 | 74,30 | 45,20 | 31,10 | 57,70 | 74,90 | 92,10 | |
| 8 | macho | 11,36 | 9,45 | 4,66 | 4,71 | 11,95 | 8,56 | 11,75 | - | 7,53 | 18,91 | 14,96 | 13,85 | 11,83 | 39,91 | 37,39 | 28,16 | 67,80 | 59,70 | 40,90 | 41,20 | 32,80 | 66,00 | 50,00 | 74,70 | |
| 9 | macho | 12,77 | 14,07 | 3,53 | 4,49 | 15,65 | 4,64 | 4,71 | - | 25,00 | # | # | 26,64 | 14,56 | 44,44 | 20,73 | 59,36 | # | 68,30 | 38,20 | 38,70 | 48,50 | 80,50 | 87,70 | 56,60 | |
| 10 | macho | 18,53 | 13,13 | 1,72 | 2,41 | 13,45 | 11,00 | 7,75 | - | 8,84 | 17,45 | 15,12 | 7,06 | 24,84 | 43,69 | 37,55 | 37,38 | 57,50 | 46,70 | 45,80 | 40,40 | 28,80 | 87,20 | 74,30 | 36,70 | |
| 11 | macho | 9,56 | 13,58 | * | 3,07 | 15,36 | - | 2,15 | - | 13,60 | 21,40 | 21,76 | 1,13 | 11,33 | 55,91 | 33,92 | 31,91 | 61,30 | 46,90 | 63,30 | 54,90 | 28,30 | 74,20 | 47,40 | 52,50 | |
| 12 | macho | 14,63 | - | * | # | - | - | 9,40 | - | - | - | - | - | 27,39 | 20,08 | - | 50,22 | - | 44,04 | 49,60 | 41,50 | 28,10 | - | 45,10 | - | 48,20 |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 18,99 | - | - | - | - | - | 39,70 | 13,30 | - | - | - | 38,50 | - |
| Média | | 13,90 | 12,44 | 5,97 | 5,67 | 17,48 | 9,27 | 5,88 | 11,94 | 20,93 | 12,72 | 18,70 | 18,81 | 15,25 | 45,02 | 40,08 | 41,80 | 59,49 | 53,60 | 47,95 | 45,93 | 48,93 | 76,80 | 62,79 | 68,39 | |
| Desvio Padrão | | 3,60 | 1,35 | 2,47 | 1,75 | 5,55 | 3,76 | 3,83 | 13,39 | 8,32 | 7,34 | 5,45 | 9,08 | 7,07 | 7,35 | 13,92 | 11,70 | 15,18 | 9,30 | 18,59 | 6,67 | 17,21 | 16,16 | 16,19 | 15,34 | |
| Intervalo de | | 6,71 | 9,73 | 1,02 | 2,17 | 6,38 | 1,75 | -1,78 | -14,84 | 4,29 | -1,95 | 7,81 | 0,64 | 1,12 | 30,32 | 12,24 | 18,39 | 29,13 | 35,00 | 10,77 | 32,58 | 14,51 | 44,48 | 30,41 | 37,71 | |
| Confiança | | 21,09 | 15,14 | 10,92 | 9,17 | 28,58 | 16,79 | 13,55 | 38,71 | 37,56 | 27,40 | 29,60 | 36,97 | 29,38 | 59,72 | 67,92 | 65,21 | 89,85 | 72,20 | 85,13 | 59,28 | 83,35 | 109,12 | 95,18 | 99,07 | |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|--------|-------|---------------------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|---------------------|-------|--------|----|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | # | 9,62 | 6,15 | 1,99 | 14,03 | 12,12 | 0,38 | 11,98 | 11,06 | 16,67 | 14,49 | 14,43 | 6,88 | 38,20 | 29,95 | 8,75 | 32,40 | 51,20 | 41,30 | 28,90 | 38,70 | 42,30 | 61,80 | 56,80 | |
| 2 | fêmea | 9,29 | 7,25 | 9,22 | 1,96 | 8,22 | 3,29 | 6,84 | 10,66 | 14,08 | 16,67 | 9,86 | 5,50 | 7,76 | 41,40 | 36,17 | 10,07 | 43,00 | 29,40 | 25,70 | 40,30 | 33,20 | 41,10 | 40,50 | 51,70 | |
| 3 | fêmea | 1,58 | 8,42 | 7,23 | 0,00 | 3,40 | 2,35 | 3,79 | 20,11 | 16,40 | 11,59 | 13,68 | 9,30 | 17,04 | 41,57 | 37,36 | 9,09 | 36,40 | 41,50 | 42,60 | 32,30 | 35,60 | 45,30 | 52,00 | 36,20 | |
| 4 | fêmea | 5,47 | 8,13 | 7,46 | 0,82 | 6,70 | 8,55 | 1,60 | - | 10,34 | 17,10 | 8,37 | 9,52 | 14,02 | 42,62 | 32,58 | 9,73 | 36,20 | 25,10 | 39,20 | 44,40 | 43,70 | 58,20 | 60,10 | 57,10 | |
| 5 | fêmea | 4,98 | 6,75 | 9,91 | 7,63 | 5,43 | 4,81 | 9,54 | - | 17,70 | 14,60 | 23,45 | 9,81 | 1,36 | 43,96 | 20,99 | 10,65 | 28,50 | 34,90 | # | 43,90 | 46,70 | 44,50 | 57,40 | 58,20 | |
| 6 | fêmea | 6,02 | 4,19 | 10,81 | 5,98 | 9,50 | 7,79 | - | - | 12,32 | 11,47 | 14,61 | 11,96 | 15,35 | 31,05 | 31,44 | 8,70 | 38,80 | 45,90 | 45,50 | # | 41,20 | 46,60 | # | 34,50 | |
| 7 | fêmea | 4,59 | 5,29 | 8,98 | 1,69 | 3,14 | 4,72 | - | - | 12,89 | 11,63 | 15,42 | 11,21 | 4,31 | 41,45 | 27,80 | 9,48 | 50,50 | 47,80 | 41,60 | 34,80 | 32,20 | 46,30 | 44,30 | 47,60 | |
| 8 | fêmea | 6,08 | # | 8,60 | 3,15 | 4,37 | 4,52 | - | - | 11,42 | 14,48 | 8,25 | 7,25 | -10,70 | 31,79 | 29,29 | 8,99 | 51,50 | 47,00 | 45,50 | 41,70 | 47,10 | 50,80 | 55,20 | 69,40 | |
| 9 | fêmea | 5,49 | 6,45 | 4,98 | 3,45 | - | -1,64 | - | - | 2,19 | 12,56 | 27,86 | 14,42 | 14,36 | 28,42 | 22,71 | 8,99 | 33,10 | 49,70 | 28,80 | 35,00 | 44,40 | 59,00 | 48,80 | 40,80 | |
| 10 | fêmea | 3,16 | - | 6,06 | 4,18 | - | 3,76 | - | - | 13,68 | 2,33 | 31,79 | 32,65 | -2,14 | 30,60 | 38,33 | 8,17 | 41,70 | 40,20 | 56,40 | 35,00 | 35,00 | - | - | 28,10 | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 19,18 | -13,19 | 16,85 | 22,78 | 17,53 | 31,53 | 32,35 | 9,74 | 37,80 | 54,00 | 38,60 | 38,40 | 33,50 | 48,40 | - | - | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 14,22 | 25,00 | 21,18 | 17,84 | - | - | - | - | 37,70 | - | - | - | 63,70 | - | - | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 27,12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Média | | 5,18 | 7,01 | 7,94 | 3,09 | 6,85 | 5,03 | 4,43 | 14,25 | 12,84 | 10,84 | 17,47 | 14,17 | 8,63 | 36,60 | 30,82 | 9,31 | 39,08 | 42,03 | 40,52 | 37,47 | 39,21 | 49,65 | 52,51 | 48,04 | |
| Desvio Padrão | | 2,12 | 1,75 | 1,87 | 2,34 | 3,67 | 3,76 | 3,77 | 5,12 | 4,52 | 8,53 | 7,79 | 7,78 | 9,08 | 5,89 | 5,55 | 0,71 | 7,19 | 8,94 | 8,63 | 5,12 | 5,64 | 7,44 | 7,57 | 12,93 | |
| Intervalo de | | 0,94 | 3,52 | 4,20 | -1,60 | -0,49 | -2,49 | -3,10 | 4,01 | 3,81 | -6,22 | 1,89 | -1,39 | -9,52 | 24,82 | 19,71 | 7,89 | 24,71 | 24,16 | 23,26 | 27,24 | 27,93 | 34,77 | 37,38 | 22,17 | |
| Confiança | | 9,43 | 10,51 | 11,68 | 7,77 | 14,19 | 12,54 | 11,96 | 24,49 | 21,87 | 27,90 | 33,05 | 29,73 | 26,79 | 48,38 | 41,92 | 10,72 | 53,45 | 59,91 | 57,78 | 47,70 | 50,49 | 64,54 | 67,64 | 73,91 | |

- óboto; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 08 - DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE COAGULAÇÃO EM s NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|-------|---------------------|--|--|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | | | Satélite do 90 dias | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | macho | 119 | 119 | 112 | 125 | 128 | 110 | 119 | 123 | 160 | 142 | 161 | 142 | 145 | 108 | 117 | 99 | 110 | 117 | 92 | 110 | 115 | 107 | 130 | # | | | |
| 2 | macho | 101 | 104 | 131 | 113 | 113 | 110 | 162 | 135 | 151 | 123 | 144 | 128 | 109 | 102 | 108 | 102 | 101 | 113 | 123 | 113 | 100 | 117 | 134 | 100 | | | |
| 3 | macho | 122 | 116 | 119 | 119 | 109 | 113 | 127 | 119 | 145 | 123 | 127 | 118 | 112 | 107 | 124 | 115 | 118 | 147 | 118 | 127 | 103 | 111 | # | 113 | | | |
| 4 | macho | 115 | 98 | 97 | 91 | 101 | 117 | 144 | 101 | 121 | 113 | 125 | 128 | 84 | 110 | 109 | 137 | 117 | 107 | 119 | 117 | 128 | 112 | 98 | 99 | | | |
| 5 | macho | 110 | 131 | 97 | 106 | 115 | 121 | 126 | 146 | 129 | 139 | 144 | 148 | 90 | 104 | 108 | 161 | 119 | 118 | 105 | 126 | 106 | 96 | 86 | 108 | | | |
| 6 | macho | 125 | 128 | 104 | 107 | 131 | 120 | 113 | 120 | 126 | 166 | 119 | 81 | 100 | 106 | 134 | 114 | 116 | 108 | 112 | 125 | 126 | 127 | 102 | 100 | | | |
| 7 | macho | 111 | 124 | 114 | 106 | 110 | 105 | 121 | - | 119 | 110 | 135 | 81 | 95 | 120 | 116 | 130 | 115 | 153 | 120 | 117 | 114 | 90 | 114 | 101 | | | |
| 8 | macho | 108 | 108 | 119 | 139 | 115 | 146 | 128 | - | 118 | 85 | 134 | 97 | 95 | 124 | 123 | 109 | 117 | 137 | 104 | 137 | 100 | 114 | 85 | 101 | | | |
| 9 | macho | 99 | 128 | 113 | 101 | 113 | 102 | 113 | - | 120 | 99 | 107 | 123 | 90 | 113 | 123 | 119 | 120 | 113 | 120 | 100 | 105 | 105 | 110 | 100 | | | |
| 10 | macho | 105 | 112 | 130 | 106 | 126 | 113 | 100 | - | 113 | 102 | 111 | 100 | 97 | 122 | 133 | 114 | 125 | 149 | 124 | 101 | # | 98 | 95 | 119 | | | |
| 11 | macho | 107 | 134 | * | 106 | 117 | - | 107 | - | 125 | 96 | 126 | 99 | 101 | 120 | 118 | 128 | 112 | 110 | 116 | 102 | 113 | 129 | 97 | 108 | | | |
| 12 | macho | 97 | - | * | 117 | - | - | 109 | - | - | - | 93 | 104 | - | 126 | - | 131 | 104 | 116 | 98 | - | 109 | - | 84 | - | | | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 106 | - | - | - | - | - | - | 106 | 104 | - | - | - | 116 | - | | | |
| Média | | 109,9 | 118,4 | 113,6 | 111,3 | 116,2 | 115,7 | 122,4 | 124,0 | 129,7 | 118,0 | 125,5 | 112,4 | 101,6 | 113,5 | 119,4 | 121,6 | 114,5 | 122,6 | 111,9 | 115,9 | 110,8 | 109,6 | 104,3 | 104,9 | | | |
| Desvio Padrão | | 9,0 | 11,8 | 11,9 | 12,4 | 8,9 | 12,2 | 17,1 | 15,3 | 15,3 | 23,8 | 18,6 | 22,1 | 16,5 | 8,5 | 9,1 | 17,1 | 6,8 | 17,3 | 10,3 | 12,1 | 9,6 | 12,2 | 16,8 | 6,8 | | | |
| Intervalo de | | 92 | 95 | 90 | 86 | 98 | 91 | 88 | 93 | 99 | 70 | 88 | 68 | 69 | 97 | 101 | 87 | 101 | 88 | 91 | 92 | 92 | 85 | 71 | 91 | | | |
| Confiança | | 128 | 142 | 137 | 136 | 134 | 140 | 157 | 155 | 160 | 166 | 163 | 157 | 135 | 130 | 138 | 156 | 128 | 157 | 132 | 140 | 130 | 134 | 138 | 119 | | | |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|-------|---------------------|--|--|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | | | Satélite do 90 dias | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | fêmea | 130 | 112 | 108 | 123 | 109 | 113 | 151 | 136 | 120 | 127 | 125 | 108 | 124 | 117 | 130 | 121 | 105 | 142 | # | 118 | 110 | 128 | 153 | 106 | | | |
| 2 | fêmea | 118 | 115 | 117 | 139 | 107 | 93 | 146 | 113 | 146 | 109 | 124 | 100 | 112 | 125 | 164 | 104 | 102 | 113 | 93 | 149 | 131 | 131 | 161 | 93 | | | |
| 3 | fêmea | # | 115 | 113 | 140 | 134 | 123 | 111 | 120 | 134 | 120 | 119 | 145 | 107 | 130 | 113 | 110 | 126 | 122 | 100 | 98 | # | 115 | 122 | 132 | | | |
| 4 | fêmea | 96 | 123 | 105 | 115 | 105 | 113 | 110 | - | 112 | # | 115 | 113 | 106 | 125 | 140 | 113 | # | 123 | 108 | 75 | 92 | 109 | 126 | 117 | | | |
| 5 | fêmea | 123 | 121 | 138 | 96 | 116 | 113 | 120 | - | 126 | 105 | 128 | 130 | 115 | 105 | # | 131 | 87 | 109 | 94 | 123 | 107 | 120 | 111 | 108 | | | |
| 6 | fêmea | 127 | 109 | 117 | 110 | 118 | 118 | - | - | 135 | 112 | 97 | 122 | 134 | 120 | 109 | 148 | 101 | 119 | 102 | 92 | 91 | 121 | 108 | 135 | | | |
| 7 | fêmea | 105 | 134 | 136 | 104 | 118 | 108 | - | - | 122 | 136 | 127 | 145 | 111 | 108 | 117 | 142 | 102 | 82 | 109 | 101 | 102 | 143 | 122 | 110 | | | |
| 8 | fêmea | 114 | # | 109 | 131 | 134 | 108 | - | - | 123 | 109 | 111 | 102 | 103 | 120 | 131 | 111 | 106 | # | 98 | 137 | 114 | 109 | 127 | 126 | | | |
| 9 | fêmea | 120 | 105 | 142 | 112 | - | 92 | - | - | 132 | 119 | 105 | 107 | 85 | 103 | 119 | 117 | 137 | 111 | 105 | 102 | 108 | 119 | 121 | 112 | | | |
| 10 | fêmea | 116 | - | 95 | 115 | - | 90 | - | - | 109 | 102 | 96 | 87 | 125 | 116 | 118 | 122 | 93 | 107 | 94 | 101 | 145 | - | 102 | | | | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 111 | 105 | 108 | 103 | 111 | 112 | 134 | 147 | 86 | 95 | 98 | 131 | 92 | 113 | - | - | | | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 117 | 105 | 98 | 104 | - | - | - | - | 137 | - | - | - | 125 | - | - | | | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 122 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | | |
| Média | | 116,6 | 116,8 | 118,0 | 118,5 | 117,6 | 107,1 | 127,6 | 123,0 | 124,5 | 114,6 | 114,9 | 114,1 | 108,3 | 117,3 | 127,3 | 123,8 | 107,4 | 113,3 | 101,4 | 110,9 | 104,8 | 123,2 | 127,9 | 114,1 | | | |
| Desvio Padrão | | 10,7 | 9,1 | 15,7 | 14,6 | 11,2 | 11,5 | 19,6 | 11,8 | 11,5 | 10,4 | 10,5 | 17,5 | 13,6 | 9,1 | 16,4 | 15,7 | 16,4 | 18,3 | 5,7 | 22,4 | 12,3 | 11,9 | 17,8 | 13,4 | | | |
| Intervalo de | | 95 | 99 | 87 | 89 | 95 | 84 | 88 | 99 | 101 | 94 | 94 | 79 | 81 | 99 | 95 | 92 | 75 | 77 | 90 | 66 | 80 | 99 | 92 | 87 | | | |
| Confiança | | 138 | 135 | 149 | 148 | 140 | 130 | 167 | 147 | 148 | 135 | 136 | 149 | 135 | 135 | 160 | 155 | 140 | 150 | 113 | 156 | 129 | 147 | 163 | 141 | | | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 09 - CONTAGEM DE ERITRÓCITOS EM 10⁶ NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DE *M. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|--------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitonea | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 7,98 | # | 8,37 | 7,82 | 7,21 | 6,93 | 8,73 | 7,44 | 6,35 | 6,80 | 6,70 | 5,90 | 7,10 | 8,48 | 8,74 | 9,02 | 8,32 | 8,76 | 8,51 | 8,74 | 8,44 | 8,55 | 8,57 | 8,20 |
| 2 | macho | 7,81 | 7,49 | 8,29 | 8,27 | 6,92 | 7,35 | # | 7,98 | 6,88 | 8,09 | 7,10 | 6,88 | 8,08 | 8,50 | 9,22 | 8,69 | 8,29 | 8,52 | 8,67 | 8,34 | 8,26 | 8,25 | 8,33 | 8,08 |
| 3 | macho | 7,26 | 7,68 | 8,13 | 8,27 | 7,53 | 7,65 | 7,93 | 7,47 | 7,04 | 7,13 | 6,39 | 6,71 | 7,79 | 8,49 | 8,46 | 8,95 | 8,26 | 8,52 | 8,79 | 8,81 | 8,79 | 8,24 | 8,17 | 8,30 |
| 4 | macho | 7,55 | 7,03 | 8,11 | 7,74 | 8,17 | 6,55 | 6,95 | 7,44 | 7,70 | 7,05 | 7,02 | 7,86 | # | 8,74 | # | 8,35 | 9,30 | 8,60 | 8,90 | 9,31 | 8,97 | 8,44 | # | 8,60 |
| 5 | macho | 6,74 | 7,38 | 8,14 | 7,81 | 7,48 | 6,59 | 8,02 | 8,00 | 7,20 | 7,31 | 7,43 | 7,09 | 6,63 | 7,75 | 8,39 | 8,19 | 8,67 | 8,44 | 9,21 | 8,71 | 9,12 | # | 8,55 | 8,50 |
| 6 | macho | 7,82 | 7,70 | 8,15 | 7,95 | 7,96 | 8,18 | 7,93 | 7,63 | 7,80 | 6,18 | 6,92 | 6,43 | 7,02 | 8,30 | 8,26 | # | 9,50 | 9,23 | 8,54 | 9,06 | 9,36 | 8,35 | 8,11 | 8,82 |
| 7 | macho | 7,92 | 7,60 | 7,93 | 8,36 | 7,17 | 7,24 | 7,99 | - | 7,27 | 7,59 | 6,77 | 7,48 | 6,62 | 7,90 | 8,39 | 8,59 | 8,65 | 8,73 | 8,83 | 9,31 | 9,06 | 8,71 | 8,76 | 8,53 |
| 8 | macho | 7,10 | 7,66 | 8,19 | 7,81 | 7,66 | 7,40 | 7,83 | - | 7,04 | 7,29 | 6,45 | 6,98 | 7,24 | 7,81 | 8,85 | 8,41 | 8,62 | 8,63 | 8,72 | 8,87 | 8,94 | 8,62 | 8,55 | 8,17 |
| 9 | macho | 7,06 | 7,39 | 7,80 | 7,79 | 7,69 | 7,93 | 8,29 | - | 6,97 | 7,69 | 7,23 | 6,64 | 7,55 | 8,60 | 8,84 | 8,38 | 8,72 | 8,23 | 9,02 | 9,03 | 9,42 | 8,44 | 8,72 | 8,30 |
| 10 | macho | 7,02 | 6,79 | 7,82 | 8,20 | 7,45 | 8,02 | 7,61 | - | 6,70 | 6,13 | 7,21 | 6,78 | 5,85 | 8,05 | 8,66 | 8,82 | 9,25 | 7,86 | 8,76 | 9,17 | 9,30 | 8,59 | 8,18 | 8,38 |
| 11 | macho | 7,65 | 7,60 | * | 8,32 | 7,34 | - | 8,37 | - | 6,55 | 7,41 | - | 7,14 | 7,67 | 8,27 | 9,32 | 7,96 | 9,26 | 9,46 | 9,10 | 8,77 | 8,36 | 8,43 | 8,43 | 8,64 |
| 12 | macho | 7,60 | - | * | 8,01 | - | - | 8,02 | - | - | - | 7,21 | 7,45 | - | 8,50 | - | 8,04 | 9,03 | 9,55 | # | - | 9,33 | - | 8,57 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 7,66 | - | - | - | - | - | - | 9,14 | 9,05 | - | - | - | 8,77 | - |
| Média | | 7,46 | 7,43 | 8,09 | 8,03 | 7,51 | 7,38 | 7,97 | 7,66 | 7,05 | 7,15 | 7,01 | 6,95 | 7,16 | 8,28 | 8,71 | 8,49 | 8,82 | 8,74 | 8,84 | 8,92 | 8,95 | 8,46 | 8,48 | 8,41 |
| Desvio Padrão | | 0,41 | 0,30 | 0,19 | 0,24 | 0,36 | 0,57 | 0,45 | 0,27 | 0,44 | 0,60 | 0,38 | 0,52 | 0,66 | 0,33 | 0,36 | 0,36 | 0,43 | 0,49 | 0,22 | 0,29 | 0,41 | 0,16 | 0,23 | 0,23 |
| Intervalo de | | 6,64 | 6,83 | 7,72 | 7,55 | 6,79 | 6,24 | 7,07 | 7,13 | 6,16 | 5,95 | 6,25 | 5,90 | 5,83 | 7,62 | 8,00 | 7,78 | 7,96 | 7,77 | 8,40 | 8,34 | 8,14 | 8,15 | 8,01 | 7,96 |
| Confiança | | 8,28 | 8,04 | 8,47 | 8,51 | 8,22 | 8,53 | 8,87 | 8,19 | 7,93 | 8,35 | 7,77 | 7,99 | 8,48 | 8,94 | 9,43 | 9,20 | 9,69 | 9,71 | 9,28 | 9,50 | 9,76 | 8,77 | 8,94 | 8,86 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|--------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitonea | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 7,04 | 6,85 | 6,46 | 7,43 | 7,29 | 7,22 | 7,58 | 7,28 | 6,48 | 6,95 | 6,17 | 5,99 | 6,18 | 7,68 | 7,77 | 7,92 | 7,60 | 7,20 | 6,96 | 7,95 | 7,79 | 7,65 | 7,62 | 8,11 |
| 2 | fêmea | 7,00 | 7,05 | 7,12 | 7,32 | 7,14 | 7,50 | 7,74 | 7,67 | 5,95 | 6,60 | 6,15 | 6,43 | 6,81 | # | 7,65 | 7,25 | 7,71 | 7,56 | 7,06 | 7,92 | 7,69 | 7,64 | 7,81 | 8,16 |
| 3 | fêmea | 7,83 | 7,08 | 6,58 | 7,58 | 7,21 | 6,78 | 7,45 | 6,50 | 6,57 | 6,65 | 6,62 | 6,37 | 5,84 | 7,76 | 7,52 | 7,68 | 7,61 | 7,71 | 8,19 | 7,92 | 7,48 | 7,81 | 7,78 | 7,87 |
| 4 | fêmea | 8,20 | 7,07 | 7,36 | 7,72 | 7,61 | 6,70 | 7,61 | - | 6,37 | 6,04 | 6,61 | 6,17 | 6,33 | 7,81 | 7,32 | 7,60 | 8,31 | 7,93 | 8,25 | 8,17 | 7,85 | 7,83 | 7,56 | 7,66 |
| 5 | fêmea | 6,39 | 6,97 | 6,91 | 7,21 | 7,05 | # | 7,38 | - | 6,40 | 6,40 | 6,96 | 5,77 | 6,02 | 7,63 | 7,35 | 7,50 | 8,02 | 8,28 | 8,18 | 8,12 | 8,02 | 7,76 | 7,93 | 8,29 |
| 6 | fêmea | 7,88 | 7,30 | 7,19 | 7,75 | 6,95 | 7,10 | - | - | 5,98 | 6,03 | 6,38 | 6,33 | 5,53 | 7,49 | 7,91 | 7,92 | 7,94 | 7,06 | 8,26 | 7,61 | 8,02 | 7,71 | 7,95 | 7,71 |
| 7 | fêmea | 6,74 | 7,39 | 6,69 | 7,74 | 6,93 | 7,15 | - | - | 6,33 | 6,73 | # | 6,19 | 6,76 | 7,49 | 7,53 | 7,35 | 8,41 | 7,63 | 7,95 | 8,13 | 8,17 | # | 8,04 | 7,60 |
| 8 | fêmea | 8,04 | 6,92 | 7,42 | 7,28 | 7,38 | 7,28 | - | - | 6,44 | 6,10 | 6,07 | 5,94 | 7,92 | 7,79 | 7,44 | 7,16 | 8,05 | 7,92 | 7,83 | 7,75 | 8,34 | 7,95 | 7,98 | 7,36 |
| 9 | fêmea | 7,92 | 7,16 | 6,18 | 6,94 | - | 7,52 | - | - | 6,01 | 6,29 | 7,12 | 5,59 | 7,33 | 7,37 | 7,69 | 7,81 | 7,85 | 7,31 | 8,42 | 7,37 | 8,15 | 7,67 | # | 8,05 |
| 10 | fêmea | 6,87 | - | 7,35 | 7,27 | - | 7,23 | - | - | 6,41 | - | 7,19 | 7,17 | 7,68 | 7,66 | 8,06 | 8,01 | 7,35 | 7,82 | 7,82 | 8,42 | 8,08 | 7,61 | - | 7,47 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 5,71 | 6,37 | 6,63 | 7,16 | 7,23 | 7,84 | 7,99 | 6,61 | 8,18 | 8,17 | 8,22 | 8,38 | 8,20 | 8,04 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 6,20 | 6,74 | 6,96 | 6,61 | - | - | - | - | 6,98 | - | - | - | 7,68 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 6,97 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 7,39 | 7,09 | 6,93 | 7,42 | 7,20 | 7,16 | 7,55 | 7,15 | 6,24 | 6,40 | 6,60 | 6,34 | 6,69 | 7,65 | 7,66 | 7,53 | 7,91 | 7,63 | 7,92 | 7,98 | 7,98 | 7,76 | 7,83 | 7,83 |
| Desvio Padrão | | 0,65 | 0,17 | 0,43 | 0,27 | 0,23 | 0,28 | 0,14 | 0,60 | 0,28 | 0,30 | 0,39 | 0,52 | 0,75 | 0,16 | 0,25 | 0,42 | 0,33 | 0,42 | 0,49 | 0,32 | 0,25 | 0,14 | 0,17 | 0,32 |
| Intervalo de | | 6,10 | 6,74 | 6,06 | 6,89 | 6,74 | 6,60 | 7,27 | 5,96 | 5,69 | 5,79 | 5,83 | 5,30 | 5,19 | 7,34 | 7,15 | 6,70 | 7,26 | 6,78 | 6,95 | 7,34 | 7,47 | 7,48 | 7,49 | 7,20 |
| Confiança | | 8,68 | 7,44 | 7,79 | 7,96 | 7,65 | 7,72 | 7,83 | 8,34 | 6,80 | 7,00 | 7,37 | 7,38 | 8,18 | 7,97 | 8,16 | 8,36 | 8,56 | 8,48 | 8,90 | 8,61 | 8,49 | 8,03 | 8,18 | 8,46 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 10 - DOSAGEM DA HEMOGLOBINA SÉRICA EM g/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DE *M. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | | 15,7 | # | # | 14,9 | 14,8 | 13,8 | 16,4 | 14,6 | 17,9 | 18,9 | 18,1 | 14,0 | # | 15,8 | 15,9 | 15,9 | 15,4 | 15,9 | 15,4 | 16,2 | 15,8 | 15,2 | 15,6 | 15,5 |
| 2 | macho | | 15,6 | 15,0 | 15,8 | 15,9 | 14,8 | 14,6 | # | 14,2 | 18,8 | 20,9 | 19,8 | # | 16,2 | 15,4 | 16,4 | 16,0 | 15,3 | 15,4 | 15,8 | 15,5 | 16,2 | 15,5 | 15,7 | 14,8 |
| 3 | macho | | 14,6 | 15,5 | 15,8 | 16,3 | 15,7 | 14,5 | 14,7 | 15,0 | 19,4 | 19,2 | 17,0 | 17,5 | 15,2 | 16,0 | 15,2 | 16,3 | 15,3 | 14,9 | 15,8 | 15,6 | 15,8 | 15,2 | 15,3 | 15,2 |
| 4 | macho | | 15,0 | 15,0 | 15,9 | 15,4 | 15,9 | 13,8 | 14,0 | 14,6 | 19,3 | 18,9 | 20,0 | 16,4 | # | 16,1 | 14,9 | 15,8 | 16,0 | 15,5 | 15,2 | 16,6 | 16,0 | 15,7 | # | 16,1 |
| 5 | macho | # | 15,4 | 15,8 | 15,6 | 14,8 | 15,0 | 15,4 | 15,4 | | 18,7 | 15,0 | 16,8 | 13,9 | 15,8 | 15,2 | 16,4 | 15,4 | 15,8 | 15,8 | 16,0 | 15,8 | 16,4 | # | 16,0 | 15,8 |
| 6 | macho | | 15,1 | 15,3 | 15,7 | 15,0 | 15,6 | 16,5 | 15,8 | 14,7 | 18,4 | 12,6 | 18,8 | 15,4 | 14,9 | 15,9 | 15,9 | # | # | 16,5 | 16,2 | 15,7 | 16,6 | 15,9 | 15,4 | 16,6 |
| 7 | macho | | 15,5 | 15,2 | 15,9 | 16,4 | 14,5 | 15,7 | 15,7 | - | 19,1 | 15,7 | 18,3 | 15,3 | 15,0 | 15,0 | 15,8 | 15,2 | 15,3 | 15,7 | 15,8 | 16,5 | 16,0 | 16,1 | 15,6 | 15,5 |
| 8 | macho | | 14,2 | 15,6 | 15,6 | 15,4 | 15,4 | 16,0 | 15,7 | - | 18,2 | 15,4 | 16,8 | 14,7 | 15,4 | 15,1 | 16,4 | 15,4 | 15,4 | 15,4 | 15,4 | 16,1 | 16,0 | 15,7 | 16,0 | 15,0 |
| 9 | macho | | 14,8 | 15,6 | 15,6 | 15,4 | 15,6 | 15,7 | 15,8 | - | 18,4 | 15,3 | 19,3 | 13,8 | 15,3 | 15,3 | 15,7 | 15,9 | 16,0 | 14,5 | 15,6 | 16,6 | 16,5 | 15,6 | 16,0 | 15,3 |
| 10 | macho | | 13,9 | 15,1 | 15,7 | 15,8 | 15,6 | 15,8 | 15,2 | - | # | 14,0 | 15,5 | 14,3 | 14,4 | 15,1 | 15,8 | 15,8 | 16,0 | 14,1 | 15,3 | 16,0 | 16,1 | 15,9 | 15,6 | 15,1 |
| 11 | macho | | 15,7 | 15,4 | * | 16,1 | 15,1 | - | 15,3 | - | 17,7 | 14,5 | 16,4 | 14,7 | 15,4 | 15,3 | 17,2 | 15,2 | 15,7 | 16,8 | 16,0 | 15,8 | 15,1 | 15,8 | 15,1 | 15,9 |
| 12 | macho | | 14,7 | - | * | 15,6 | - | - | 15,5 | - | - | - | 14,9 | 15,9 | - | 15,8 | - | 14,7 | 15,7 | 16,4 | - | - | 15,7 | - | 16,1 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 15,7 | - | - | - | - | - | - | 16,3 | 16,0 | - | - | - | - | 15,6 |
| Média | | | 14,98 | 15,3 | 15,8 | 15,7 | 15,3 | 15,1 | 15,4 | 14,8 | 18,6 | 16,4 | 17,5 | 15,1 | 15,3 | 15,5 | 16,0 | 15,6 | 15,6 | 15,6 | 15,7 | 16,0 | 16,0 | 15,7 | 15,7 | 15,5 |
| Desvio Padrão | | | 0,61 | 0,2 | 0,1 | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,6 | 0,4 | 0,6 | 2,6 | 1,7 | 1,2 | 0,5 | 0,4 | 0,6 | 0,5 | 0,3 | 0,8 | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,5 |
| Intervalo de | | | 13,8 | 14,9 | 15,5 | 14,7 | 14,3 | 13,3 | 14,1 | 13,9 | 17,4 | 11,1 | 14,1 | 12,8 | 14,3 | 14,7 | 14,7 | 14,7 | 15,0 | 14,0 | 15,1 | 15,2 | 15,2 | 15,1 | 15,0 | 14,5 |
| Confiança | | | 16,2 | 15,8 | 16,0 | 16,6 | 16,2 | 17,0 | 16,7 | 15,6 | 19,7 | 21,7 | 20,9 | 17,4 | 16,3 | 16,3 | 17,2 | 16,5 | 16,2 | 17,2 | 16,4 | 16,8 | 16,8 | 16,3 | 16,3 | 16,6 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | | 14,3 | 13,2 | 14,1 | 15,2 | 14,1 | 14,5 | 14,5 | 14,2 | 16,8 | 17,4 | 15,8 | 15,6 | 16,5 | 15,3 | 15,0 | 15,1 | 15,8 | 14,9 | 15,1 | 15,8 | 15,7 | 14,6 | 15,5 | 16,5 |
| 2 | fêmea | | 13,7 | 14,2 | 14,3 | 14,5 | 14,3 | 14,7 | 14,7 | 15,0 | 15,0 | 17,0 | 16,0 | 16,8 | 16,7 | 14,3 | 15,4 | 15,1 | 14,6 | 14,5 | # | 15,0 | 14,5 | 14,9 | 15,5 | 15,8 |
| 3 | fêmea | | 15,4 | 14,1 | 14,4 | 15,4 | 14,5 | 15,0 | 14,6 | 14,0 | 16,4 | 17,3 | 17,3 | 17,4 | 14,6 | 14,9 | 15,1 | 15,0 | 14,3 | 14,8 | 15,3 | 14,8 | 14,3 | 15,3 | 16,2 | 15,3 |
| 4 | fêmea | | 15,2 | 13,7 | # | 14,9 | 14,8 | 14,1 | 14,8 | - | 16,5 | 16,1 | 16,9 | 15,9 | 16,2 | 15,0 | 15,2 | 15,3 | 15,8 | 15,0 | 15,7 | 15,4 | 14,7 | 15,9 | 15,0 | 15,3 |
| 5 | fêmea | | 13,5 | 13,8 | 14,7 | 14,4 | 14,4 | # | 14,2 | - | 17,6 | 17,0 | 16,8 | 15,5 | 15,5 | 15,3 | 14,5 | 15,1 | 14,8 | 15,2 | 15,2 | 15,4 | 15,0 | 15,4 | 15,6 | 16,1 |
| 6 | fêmea | | 15,9 | 13,9 | 14,3 | 14,5 | 13,8 | 15,1 | - | - | 16,4 | 16,5 | 16,2 | 16,5 | 15,0 | 14,3 | 15,6 | 15,7 | 15,0 | 13,6 | 15,0 | 14,5 | 15,0 | 15,7 | 15,6 | 15,0 |
| 7 | fêmea | | 13,6 | 14,6 | 14,4 | 15,2 | 14,4 | 14,4 | - | - | 16,0 | 16,6 | 13,2 | 16,0 | 16,7 | 15,3 | 15,3 | 15,1 | 15,7 | 14,7 | 15,0 | 14,7 | 14,9 | # | 15,9 | 15,2 |
| 8 | fêmea | | 15,2 | 13,9 | 14,8 | 14,9 | 14,7 | 14,0 | - | - | 17,0 | 15,6 | 14,5 | 15,7 | 16,2 | 15,3 | 15,0 | 14,7 | 15,0 | 15,0 | 14,5 | 14,9 | 15,3 | 15,8 | 15,5 | 15,3 |
| 9 | fêmea | | 15,1 | 14,7 | 14,2 | - | 14,8 | - | - | - | 14,5 | 16,2 | 14,7 | 14,9 | 15,0 | 15,1 | 15,4 | 14,9 | 14,8 | 13,7 | 14,9 | 14,5 | 14,9 | 14,8 | # | 15,5 |
| 10 | fêmea | | 14,2 | - | 14,7 | 15,3 | - | 13,4 | - | - | 16,3 | # | 15,1 | 14,9 | 16,1 | 15,0 | 15,7 | 15,2 | 13,8 | 15,0 | 14,9 | 15,6 | 15,3 | 14,2 | - | 14,2 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 15,7 | 16,4 | 13,5 | 14,9 | 14,5 | 16,1 | 15,9 | # | 15,1 | 15,3 | 15,8 | 14,8 | 15,2 | 15,2 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 16,1 | 14,3 | 14,5 | 14,3 | - | - | - | - | 13,2 | - | - | - | 15,0 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 14,8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | | 14,6 | 14,0 | 14,4 | 14,9 | 14,4 | 14,4 | 14,6 | 14,4 | 16,2 | 16,6 | 15,4 | 15,7 | 15,6 | 15,1 | 15,3 | 15,1 | 15,0 | 14,6 | 15,1 | 15,0 | 15,0 | 15,2 | 15,6 | 15,4 |
| Desvio Padrão | | | 0,9 | 0,5 | 0,2 | 0,4 | 0,3 | 0,5 | 0,2 | 0,5 | 0,9 | 0,6 | 1,3 | 0,9 | 0,9 | 0,5 | 0,4 | 0,3 | 0,6 | 0,7 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,3 | 0,6 |
| Intervalo de | | | 12,9 | 13,1 | 13,9 | 14,2 | 13,7 | 13,4 | 14,1 | 13,3 | 14,4 | 15,4 | 12,7 | 14,0 | 13,8 | 14,1 | 14,5 | 14,6 | 13,7 | 13,2 | 14,4 | 14,1 | 14,2 | 14,1 | 14,9 | 14,2 |
| Confiança | | | 16,3 | 14,9 | 14,9 | 15,7 | 15,0 | 15,5 | 15,0 | 15,5 | 18,0 | 17,7 | 18,1 | 17,5 | 17,4 | 16,1 | 16,1 | 15,6 | 16,2 | 16,0 | 15,9 | 15,9 | 15,8 | 16,2 | 16,3 | 16,7 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 11 - DETERMINAÇÃO DO HEMATÓCRITO EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) *DEM. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | macho | 44,0 | 43,0 | # | 43,6 | 41,3 | 38,5 | 44,5 | 40,2 | 55,2 | 59,0 | 55,8 | 47,7 | # | 44,9 | 46,5 | 45,9 | 43,7 | 44,9 | 42,5 | 45,7 | 44,7 | 43,2 | 44,3 | 42,7 | |
| 2 | macho | 44,1 | 41,3 | 44,6 | 45,3 | 40,4 | 39,4 | 50,7 | 40,3 | 60,3 | 65,1 | 60,5 | # | 43,5 | 45,4 | 49,0 | 45,3 | 42,7 | 44,5 | 44,4 | 44,5 | 45,5 | 42,9 | 42,7 | 40,4 | |
| 3 | macho | 39,6 | 42,9 | 43,7 | 45,3 | 43,4 | 40,5 | 41,6 | 41,1 | 60,1 | 60,1 | 52,5 | 53,8 | 41,2 | 45,0 | 45,2 | 46,5 | 42,7 | 42,5 | 44,7 | 43,5 | 44,5 | 41,2 | 40,2 | 41,5 | |
| 4 | macho | 41,8 | 41,6 | 43,9 | 43,1 | 44,1 | 39,9 | 38,8 | 40,2 | 59,3 | 59,5 | 61,3 | 45,8 | 35,0 | 45,7 | 42,4 | 44,3 | 46,0 | 43,4 | 44,2 | 48,1 | 44,7 | 41,9 | # | 43,8 | |
| 5 | macho | # | 41,6 | 43,9 | 43,8 | 41,4 | 42,1 | 43,3 | 42,4 | 57,2 | 41,6 | 60,8 | 47,5 | 46,1 | 42,6 | 45,4 | 43,9 | 44,6 | 44,6 | 45,9 | 45,1 | 47,0 | # | 44,1 | 42,7 | |
| 6 | macho | 42,5 | 43,1 | 42,5 | 42,7 | 43,5 | 46,3 | 43,4 | 40,9 | # | 45,1 | 59,2 | 43,1 | 41,1 | 44,3 | 44,0 | # | 47,3 | 46,3 | 45,1 | 48,5 | 46,7 | 43,9 | 41,2 | 44,5 | |
| 7 | macho | 43,8 | 42,4 | 44,6 | 46,2 | 39,4 | 42,3 | 43,5 | - | 59,5 | 43,5 | 58,4 | 43,1 | 41,6 | 41,8 | 45,3 | 43,2 | 43,3 | 43,0 | 44,1 | 48,8 | 46,5 | 44,3 | 42,6 | 41,5 | |
| 8 | macho | 39,5 | 43,6 | 42,7 | 43,3 | 42,9 | 44,4 | 43,4 | - | 58,5 | 42,9 | 59,3 | 40,9 | 41,9 | 43,6 | 46,1 | 43,4 | 44,7 | 44,2 | 43,6 | 46,2 | 46,3 | 43,9 | 43,4 | 40,4 | |
| 9 | macho | 41,7 | 43,0 | 41,9 | 41,3 | 43,8 | 43,7 | 44,2 | - | 60,8 | 42,6 | 59,7 | 44,4 | 41,7 | 44,1 | 44,6 | 43,8 | 46,3 | 41,2 | 45,3 | 47,8 | 48,7 | 42,2 | 43,9 | 40,9 | |
| 10 | macho | 38,3 | 42,7 | 43,2 | 44,2 | 42,4 | 43,8 | 42,0 | - | 57,2 | 41,4 | 45,8 | 40,8 | 43,4 | 43,6 | 45,7 | 45,9 | 46,5 | 41,9 | 44,4 | 46,8 | 47,1 | 42,8 | 42,1 | 42,2 | |
| 11 | macho | 43,5 | 42,3 | * | 44,9 | 41,6 | - | 42,5 | - | 55,3 | 44,5 | 46,5 | 42,3 | 43,2 | 43,8 | 49,1 | 42,9 | 45,8 | 48,5 | 46,4 | 45,0 | 43,4 | 42,3 | 42,6 | 45,4 | |
| 12 | macho | 41,0 | - | * | 42,7 | - | - | 43,3 | - | - | - | 42,1 | 43,2 | - | 43,9 | - | 43,1 | 47,7 | 48,4 | - | 46,0 | - | 43,5 | - | - | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 43,3 | - | - | - | - | - | - | 47,5 | 46,3 | - | - | - | 45,4 | - | |
| Média | | 41,8 | 42,5 | 43,4 | 43,9 | 42,2 | 42,1 | 43,4 | 40,9 | 58,3 | 49,6 | 54,2 | 44,8 | 41,9 | 44,1 | 45,8 | 44,4 | 45,1 | 44,7 | 44,7 | 44,7 | 46,4 | 45,9 | 42,9 | 43,0 | 42,4 |
| Desvio Padrão | | 2,0 | 0,7 | 0,9 | 1,4 | 1,5 | 2,5 | 2,7 | 0,9 | 2,0 | 9,2 | 7,3 | 3,8 | 2,8 | 1,1 | 2,0 | 1,3 | 1,7 | 2,4 | 1,1 | 1,8 | 1,4 | 1,0 | 1,4 | 1,7 | |
| Intervalo de | | 37,8 | 41,0 | 41,6 | 41,1 | 39,2 | 37,1 | 38,0 | 39,1 | 54,3 | 31,2 | 39,7 | 37,2 | 36,2 | 41,8 | 41,8 | 41,8 | 41,6 | 39,9 | 42,5 | 42,8 | 43,0 | 40,9 | 40,2 | 39,1 | |
| Confiança | | 45,8 | 44,0 | 45,3 | 46,6 | 45,2 | 47,1 | 48,9 | 42,6 | 62,4 | 68,0 | 68,8 | 52,4 | 47,6 | 46,3 | 49,7 | 47,0 | 48,6 | 49,5 | 47,0 | 49,9 | 48,8 | 44,8 | 45,8 | 45,7 | |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 39,2 | 37,0 | 40,0 | 43,5 | 40,0 | 41,3 | 41,5 | 40,8 | 51,6 | 54,1 | 49,8 | 48,5 | 49,7 | 44,3 | 44,4 | 43,3 | 45,4 | 43,1 | 44,3 | 46,5 | 45,8 | 39,6 | 41,2 | 44,8 |
| 2 | fêmea | 38,4 | 39,6 | 41,3 | 41,0 | 39,5 | 42,2 | 42,7 | 42,4 | 47,2 | 52,0 | 49,7 | 50,9 | 50,1 | 40,2 | 43,8 | 42,1 | 41,8 | 41,5 | # | 43,1 | 42,0 | 41,1 | 41,5 | 44,2 |
| 3 | fêmea | 45,2 | 39,9 | 40,9 | 42,4 | 41,1 | 41,6 | 41,8 | 39,5 | 50,0 | 53,3 | 53,0 | 54,2 | 45,0 | 42,7 | 42,4 | 42,3 | 41,3 | 42,4 | 44,9 | 43,5 | # | 41,7 | 43,4 | 42,2 |
| 4 | fêmea | 46,3 | 38,9 | 41,9 | 43,1 | # | 40,8 | 42,5 | - | 50,3 | 49,7 | 52,3 | 48,1 | 47,9 | 43,4 | 42,3 | 43,2 | 44,9 | 43,2 | 46,1 | 44,8 | 43,0 | 43,3 | 40,6 | 41,1 |
| 5 | fêmea | 38,9 | 40,2 | 41,3 | 40,7 | 40,0 | # | 40,2 | - | 52,6 | 52,1 | 50,7 | 46,1 | 48,9 | 42,8 | 41,0 | 42,6 | 43,3 | 44,5 | 44,6 | 44,8 | 44,1 | 42,1 | 42,1 | 43,9 |
| 6 | fêmea | 44,4 | 40,1 | 40,2 | 41,4 | 39,6 | 43,8 | - | - | 49,2 | 51,3 | 50,4 | 51,4 | 47,8 | 40,7 | 43,8 | 43,2 | 39,7 | 43,4 | 41,9 | 43,9 | 42,9 | 42,2 | 41,1 | - |
| 7 | fêmea | 39,0 | 41,9 | 40,0 | 43,3 | 40,3 | 40,6 | - | - | 47,5 | 50,2 | 44,8 | 51,5 | 49,5 | 42,9 | 42,7 | 42,5 | 46,6 | 42,5 | 43,7 | 43,9 | 43,7 | 45,6 | 42,0 | 41,1 |
| 8 | fêmea | 45,1 | 38,7 | 41,7 | 41,7 | 41,0 | 40,0 | - | - | 51,4 | 46,6 | 45,6 | 46,5 | 44,6 | 43,4 | 41,2 | 41,0 | 45,2 | 43,4 | 41,5 | 43,0 | 44,2 | 43,5 | 42,4 | 40,4 |
| 9 | fêmea | 43,8 | 40,6 | 39,7 | # | - | 41,4 | - | - | 48,1 | 48,8 | 40,4 | 46,5 | 41,1 | 41,1 | 42,6 | 42,0 | 43,0 | 39,7 | 45,5 | 40,7 | 43,6 | 40,3 | # | 43,4 |
| 10 | fêmea | 39,8 | - | 41,3 | 42,4 | - | 39,4 | - | - | 49,0 | # | 41,5 | 40,3 | 42,4 | 41,2 | 43,9 | 44,3 | 40,2 | 43,2 | 44,2 | 45,7 | 45,2 | 41,2 | - | 39,7 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 46,1 | 48,8 | 36,1 | 40,9 | 39,0 | 44,4 | 44,7 | 37,9 | 44,8 | 44,4 | 47,6 | 44,7 | 45,4 | 42,2 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 48,0 | 38,4 | 38,8 | 37,7 | - | - | - | - | 38,3 | - | - | - | 42,1 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 40,6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 42,0 | 39,7 | 40,8 | 42,2 | 40,2 | 41,2 | 41,7 | 40,9 | 49,4 | 50,4 | 46,1 | 47,0 | 45,3 | 42,5 | 43,0 | 42,3 | 43,6 | 42,2 | 44,6 | 43,9 | 44,1 | 42,1 | 41,9 | 42,2 |
| Desvio Padrão | | 3,2 | 1,4 | 0,8 | 1,0 | 0,6 | 1,3 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,3 | 5,8 | 4,9 | 4,4 | 1,4 | 1,2 | 1,7 | 2,0 | 2,0 | 1,6 | 1,7 | 1,1 | 1,6 | 0,8 | 1,8 |
| Intervalo de | | 35,6 | 36,9 | 39,2 | 40,1 | 39,0 | 38,7 | 39,8 | 38,0 | 45,3 | 45,8 | 34,5 | 37,2 | 36,6 | 39,6 | 40,5 | 38,8 | 39,7 | 38,2 | 41,3 | 40,5 | 41,8 | 39,0 | 40,2 | 38,6 |
| Confiança | | 48,4 | 42,4 | 42,4 | 44,2 | 41,5 | 43,8 | 43,7 | 43,8 | 53,4 | 55,1 | 57,6 | 56,7 | 54,0 | 45,4 | 45,5 | 45,7 | 47,5 | 46,1 | 47,9 | 47,2 | 46,4 | 45,3 | 43,6 | 45,7 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 12 - DETERMINAÇÃO DO VCM EM FI NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 55,1 | # | 55,7 | 55,7 | 57,3 | 55,4 | 50,9 | 53,9 | 86,9 | 86,8 | 83,3 | 80,8 | 82,1 | 52,9 | 53,2 | 50,8 | 52,5 | 51,2 | 49,8 | 52,2 | 52,9 | 50,5 | 51,6 | 52,0 |
| 2 | macho | 56,4 | 55,1 | 53,7 | 54,7 | 58,3 | 53,6 | 53,9 | 50,4 | 87,6 | 80,5 | 85,2 | 85,2 | 53,7 | 53,4 | 53,1 | 52,1 | 51,5 | 52,2 | 51,2 | 53,3 | 51,3 | 51,9 | 51,2 | 49,9 |
| 3 | macho | 54,4 | 55,8 | 53,7 | 54,7 | 57,6 | 52,9 | 52,4 | 55,0 | 85,4 | 84,3 | 82,2 | 79,9 | 52,8 | 53,0 | 53,3 | 51,9 | 51,7 | 49,8 | 50,8 | # | 50,5 | 50,0 | 49,2 | 49,9 |
| 4 | macho | 55,3 | 59,1 | 54,1 | 55,6 | 54,0 | 60,8 | 55,8 | 54,0 | 77,0 | 84,4 | 87,3 | 58,2 | 85,4 | 52,1 | 55,5 | 53,0 | 49,4 | 50,5 | 49,6 | 51,6 | 49,8 | 49,6 | 50,2 | 50,9 |
| 5 | macho | # | 56,3 | 53,8 | 56,0 | 55,2 | 63,7 | 53,9 | 53,0 | 79,2 | 56,9 | 81,8 | 66,9 | 69,5 | 54,9 | 54,1 | 53,5 | 51,3 | 52,7 | 49,8 | 51,8 | 51,4 | 49,3 | 51,5 | 50,2 |
| 6 | macho | 54,3 | 55,9 | 52,1 | 53,7 | 54,5 | 56,6 | 54,7 | 53,5 | 88,5 | 72,9 | 85,5 | 67,0 | 58,5 | 53,3 | 53,3 | # | 49,8 | 49,7 | # | 53,4 | 49,8 | # | 50,8 | 50,4 |
| 7 | macho | 55,2 | 55,3 | 56,1 | 55,2 | 54,9 | 58,3 | 54,3 | - | 81,8 | 57,2 | 86,3 | 57,5 | 62,8 | 52,9 | 53,9 | 50,3 | 50,0 | 49,2 | 49,9 | 52,4 | 51,2 | 50,7 | 48,5 | 48,6 |
| 8 | macho | 55,5 | 56,9 | 52,1 | 55,4 | 55,9 | 59,9 | 55,3 | - | 83,1 | 58,8 | 91,9 | 58,6 | 57,8 | 55,8 | 52,0 | 51,5 | 51,8 | 51,1 | 49,9 | 52,0 | 51,7 | 50,8 | 50,6 | 49,4 |
| 9 | macho | 59,0 | 58,1 | 53,6 | 53,0 | 57,0 | 55,0 | 53,3 | - | 87,2 | 55,3 | 82,6 | 66,9 | 55,2 | 51,3 | # | 52,2 | 53,1 | 50,0 | 50,2 | 52,9 | 51,7 | 49,9 | 50,2 | 49,2 |
| 10 | macho | 54,5 | 62,8 | 55,2 | 53,8 | 56,8 | 54,5 | 55,1 | - | 85,4 | 67,4 | 63,4 | 60,2 | 74,1 | 54,1 | 52,7 | 51,9 | 50,2 | 53,2 | 50,7 | 50,9 | 50,5 | 49,8 | 51,4 | 50,3 |
| 11 | macho | 56,9 | 55,6 | * | 53,8 | 56,6 | - | 50,7 | - | 84,4 | 60,0 | 55,9 | 59,2 | 56,3 | 52,9 | 52,6 | 53,9 | 49,4 | 51,3 | 50,9 | 51,3 | 51,9 | 50,1 | 51,7 | 52,4 |
| 12 | macho | 53,8 | - | * | 53,2 | - | - | 53,9 | - | - | - | 58,4 | 57,9 | - | 51,6 | - | 53,6 | 52,7 | 50,6 | # | - | 49,3 | - | 50,7 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 56,4 | - | - | - | - | - | - | 51,9 | 51,2 | - | - | - | 51,7 | - |
| Média | | 55,5 | 57,1 | 54,0 | 54,6 | 56,2 | 57,1 | 53,7 | 53,3 | 84,2 | 69,5 | 76,9 | 66,5 | 64,4 | 53,2 | 53,4 | 52,2 | 51,1 | 51,0 | 50,4 | 52,2 | 51,0 | 50,3 | 50,7 | 50,3 |
| Desvio Padrão | | 1,5 | 2,4 | 1,3 | 1,0 | 1,4 | 3,5 | 1,6 | 1,6 | 3,6 | 12,6 | 13,2 | 10,1 | 11,6 | 1,3 | 1,0 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 0,6 | 0,8 | 1,0 | 0,7 | 1,0 | 1,1 |
| Intervalo de | | 52,5 | 52,3 | 51,3 | 52,5 | 53,4 | 50,1 | 50,4 | 50,2 | 76,9 | 44,3 | 50,6 | 46,4 | 41,1 | 50,6 | 51,4 | 49,9 | 48,5 | 48,6 | 49,2 | 50,5 | 48,9 | 48,8 | 48,7 | 48,0 |
| Confiança | | 58,4 | 61,8 | 56,7 | 56,6 | 59,0 | 64,1 | 56,9 | 56,4 | 91,5 | 94,7 | 103,2 | 86,7 | 87,7 | 55,8 | 55,3 | 54,6 | 53,7 | 53,5 | 51,6 | 53,8 | 53,1 | 51,8 | 52,7 | 52,6 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 55,6 | 53,9 | 61,8 | 58,5 | 54,7 | 57,1 | 54,7 | 56,0 | 79,6 | 77,8 | 80,7 | 81,0 | 80,8 | 57,5 | 57,0 | 54,6 | # | # | # | # | # | 51,6 | 54,0 | 55,1 |
| 2 | fêmea | 54,8 | 56,2 | 58,0 | 55,9 | 55,2 | 56,1 | 55,1 | 55,3 | 79,3 | 78,8 | 80,6 | 79,2 | 73,6 | 55,9 | 57,3 | 58,1 | 54,2 | 54,8 | 54,4 | 54,3 | 54,6 | 53,8 | 53,1 | 54,1 |
| 3 | fêmea | 57,7 | 56,3 | 62,2 | 55,9 | 56,9 | 61,3 | 56,1 | 60,7 | 76,1 | 80,2 | 80,1 | 85,0 | 77,0 | 55,0 | 56,3 | 55,0 | 54,1 | 55,0 | 54,8 | 54,9 | 54,4 | 53,3 | # | 53,5 |
| 4 | fêmea | 56,4 | 55,0 | 56,8 | 55,7 | 56,7 | 60,9 | 55,8 | - | 78,9 | 82,3 | 79,1 | 78,0 | 75,7 | 55,6 | 57,6 | 56,8 | 53,9 | 54,4 | 55,9 | 54,7 | 54,7 | 55,2 | 53,7 | 53,6 |
| 5 | fêmea | # | 57,7 | 59,7 | 56,4 | 56,6 | 64,3 | 54,4 | - | 82,1 | 81,4 | 72,8 | 79,9 | 81,2 | 55,9 | 55,8 | 56,7 | 53,9 | 53,6 | 54,3 | 55,1 | 54,9 | 54,2 | 53,1 | 52,9 |
| 6 | fêmea | 56,3 | 54,9 | 55,9 | 53,3 | 56,9 | 61,7 | - | - | # | # | 79,0 | 81,2 | 86,4 | 54,3 | 55,2 | 55,2 | 54,4 | 56,1 | 52,5 | 55,0 | 54,7 | 55,6 | 53,1 | 53,2 |
| 7 | fêmea | 57,8 | 56,7 | 59,7 | 55,9 | 58,1 | 56,7 | - | - | 75,0 | 74,6 | 93,9 | 83,2 | 73,2 | 57,2 | 56,6 | 57,8 | 55,3 | 55,6 | 54,9 | 53,9 | 53,4 | 54,1 | 52,2 | 54,0 |
| 8 | fêmea | 56,0 | 55,9 | 56,1 | 57,2 | 55,5 | 54,9 | - | - | 79,8 | 76,4 | 75,1 | 78,3 | 56,2 | 55,6 | 55,4 | 57,2 | 56,0 | 54,8 | 53,0 | 55,3 | 52,9 | 54,7 | 53,1 | 54,8 |
| 9 | fêmea | 55,2 | 56,7 | 64,2 | 55,4 | - | 55,0 | - | - | 80,0 | 77,6 | 56,7 | 83,2 | 56,0 | 55,7 | 55,4 | 53,8 | 54,8 | 54,2 | 54,0 | 55,2 | 53,5 | 52,5 | 54,1 | 53,9 |
| 10 | fêmea | 57,9 | - | 56,2 | 58,2 | - | 54,4 | - | - | 76,4 | 78,9 | 57,7 | 56,1 | 55,2 | 53,8 | 54,4 | 55,2 | 54,7 | 55,1 | 56,4 | 55,4 | 55,9 | 54,1 | - | 53,1 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 80,7 | 76,6 | 54,3 | 57,1 | 53,9 | 56,7 | 55,9 | 57,3 | 54,6 | 54,3 | 57,9 | 53,3 | 55,2 | 52,4 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 77,4 | 56,9 | 55,7 | 57,0 | - | - | - | - | 54,8 | - | - | - | 54,8 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 58,1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 56,4 | 55,9 | 59,1 | 56,2 | 56,3 | 58,2 | 55,2 | 57,3 | 78,8 | 78,4 | 72,2 | 74,8 | 68,9 | 55,7 | 56,1 | 56,2 | 54,6 | 54,8 | 54,8 | 54,7 | 54,4 | 53,9 | 53,3 | 53,8 |
| Desvio Padrão | | 1,2 | 1,1 | 2,9 | 1,5 | 1,1 | 3,5 | 0,7 | 2,9 | 2,2 | 2,3 | 12,7 | 11,4 | 12,2 | 1,1 | 1,0 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 1,6 | 0,7 | 0,9 | 1,2 | 0,6 | 0,7 |
| Intervalo de | | 54,1 | 53,6 | 53,2 | 53,3 | 54,1 | 51,3 | 53,8 | 51,5 | 74,3 | 73,8 | 46,8 | 52,1 | 44,5 | 53,5 | 54,1 | 53,3 | 53,3 | 53,4 | 51,6 | 53,4 | 52,6 | 51,4 | 52,1 | 52,4 |
| Confiança | | 58,7 | 58,2 | 64,9 | 59,2 | 58,5 | 65,2 | 56,7 | 63,2 | 83,3 | 82,9 | 97,7 | 97,5 | 93,2 | 58,0 | 58,0 | 59,0 | 55,9 | 56,2 | 58,0 | 56,1 | 56,2 | 56,3 | 54,5 | 55,3 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 13 - DETERMINAÇÃO DO HCM EM pg NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. laevigata (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|------------------------|--------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 19,6 | 21,0 | 19,3 | 19,1 | 20,5 | 19,9 | 18,7 | 19,6 | 28,8 | 27,8 | 27,0 | 23,7 | 27,0 | 18,7 | 18,2 | 17,6 | 18,6 | 18,1 | 18,1 | 18,6 | 18,7 | 17,8 | 18,2 | 18,9 |
| 2 | macho | 20,0 | 20,0 | 19,1 | 19,2 | 21,4 | 19,9 | 19,0 | 17,8 | 27,3 | 25,8 | 27,9 | 27,5 | 20,0 | 18,1 | 17,8 | 18,4 | 18,5 | 18,1 | 18,2 | 18,6 | 18,3 | 18,8 | 18,9 | 18,3 |
| 3 | macho | 20,2 | 20,2 | 19,4 | 19,7 | 20,8 | 18,9 | 18,5 | 20,2 | 27,6 | 26,9 | 26,6 | 26,0 | 19,5 | 18,9 | 18,0 | 18,2 | 18,5 | 17,5 | 18,0 | 17,7 | 18,0 | 18,4 | 18,7 | 18,3 |
| 4 | macho | 19,9 | 21,4 | 19,6 | 19,9 | 19,4 | 21,0 | 20,1 | 19,7 | 25,1 | 26,8 | 28,5 | 20,8 | 26,4 | 18,4 | 19,6 | 18,9 | 17,2 | 18,0 | 17,1 | 17,9 | 17,9 | 18,6 | 18,2 | 18,8 |
| 5 | macho | 19,3 | 20,9 | 19,4 | 20,0 | 19,8 | 22,7 | 19,3 | 19,3 | 26,0 | 20,5 | 22,6 | 19,6 | 23,8 | 19,7 | 19,6 | 18,8 | 18,2 | 18,7 | 17,3 | 18,1 | 18,0 | 17,9 | 18,7 | 18,5 |
| 6 | macho | 19,4 | 19,9 | 19,3 | 18,9 | 19,6 | 20,2 | 19,9 | 19,3 | 23,6 | 20,4 | 27,2 | 23,9 | 21,3 | 19,1 | 19,3 | 18,7 | 17,7 | 17,7 | # | 17,3 | 17,7 | 19,1 | 19,0 | 18,8 |
| 7 | macho | 19,6 | 19,8 | 20,1 | 19,6 | 20,2 | 21,7 | 19,6 | - | 26,3 | 20,7 | 27,0 | 20,5 | 22,7 | 19,0 | 18,8 | 17,7 | 17,7 | 17,9 | 17,9 | 17,8 | 17,7 | 18,5 | 17,8 | 18,2 |
| 8 | macho | 20,1 | 20,4 | 19,0 | 19,7 | 20,1 | 21,7 | 20,1 | - | 25,9 | 21,2 | 26,0 | 21,1 | 21,2 | 19,4 | 18,6 | 18,3 | 17,9 | 17,9 | 17,6 | 18,1 | 17,9 | 18,2 | 18,7 | 18,4 |
| 9 | macho | # | 21,1 | 20,0 | 19,8 | 20,4 | 19,8 | 19,1 | - | 26,4 | 19,9 | 26,7 | 20,8 | 20,3 | 17,8 | 17,8 | 18,9 | 18,4 | 17,6 | 17,3 | 18,4 | 17,5 | 18,5 | 18,4 | 18,4 |
| 10 | macho | 19,8 | # | 20,0 | 19,3 | 20,9 | 19,6 | 20,0 | - | 24,5 | 22,8 | 21,5 | 21,1 | 24,6 | 18,8 | 18,3 | 17,9 | 17,3 | 18,0 | 17,5 | 17,4 | 17,3 | 18,6 | 19,0 | 18,0 |
| 11 | macho | 20,5 | 20,3 | * | 19,3 | 20,6 | - | 18,3 | - | 27,0 | 19,6 | 19,7 | 20,6 | 20,1 | 18,5 | 18,4 | 19,0 | 17,0 | 17,7 | 17,6 | 18,0 | 18,0 | 18,7 | 18,3 | 18,4 |
| 12 | macho | 19,4 | - | * | 19,4 | - | - | 19,3 | - | - | - | 20,7 | 21,3 | - | 18,6 | - | 18,3 | 17,4 | 17,2 | 16,5 | - | 16,9 | - | 18,7 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 20,5 | - | - | - | - | - | - | 17,8 | 17,7 | - | - | - | 17,8 | - |
| Média | | 19,8 | 20,5 | 19,5 | 19,5 | 20,3 | 20,5 | 19,3 | 19,3 | 26,2 | 22,9 | 24,8 | 22,2 | 22,4 | 18,8 | 18,6 | 18,4 | 17,9 | 17,9 | 17,6 | 18,0 | 17,8 | 18,5 | 18,5 | 18,5 |
| Desvio Padrão | | 0,4 | 0,6 | 0,4 | 0,3 | 0,6 | 1,2 | 0,6 | 0,8 | 1,5 | 3,2 | 3,2 | 2,5 | 2,7 | 0,5 | 0,7 | 0,5 | 0,6 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,3 |
| Intervalo de Confiança | | 19,0 | 19,4 | 18,7 | 18,8 | 19,1 | 18,2 | 18,1 | 17,7 | 23,2 | 16,5 | 18,3 | 17,3 | 17,1 | 17,7 | 17,2 | 17,4 | 16,7 | 17,1 | 16,6 | 17,1 | 16,9 | 17,7 | 17,7 | 17,9 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|------------------------|--------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 20,3 | 19,2 | 21,8 | 20,5 | 19,4 | 20,1 | 19,1 | 19,4 | 25,9 | 25,0 | 25,6 | 26,0 | 26,6 | 19,9 | 19,3 | 19,1 | # | # | # | 19,8 | # | 19,1 | 20,3 | 20,3 |
| 2 | fêmea | 19,6 | 20,1 | 20,0 | 19,8 | 20,0 | 19,6 | 19,0 | 19,6 | 25,2 | 25,8 | 26,0 | 26,1 | 24,5 | 19,9 | 20,1 | 20,8 | 19,0 | 19,1 | 19,5 | 18,9 | 18,9 | 19,5 | 19,8 | 19,3 |
| 3 | fêmea | 19,6 | 19,9 | 21,9 | 20,3 | 20,2 | 22,1 | 19,6 | 21,6 | 25,0 | 26,0 | 26,1 | 27,3 | 25,0 | 19,2 | 20,1 | 19,5 | 18,8 | 19,2 | 18,7 | 18,7 | 19,1 | 19,6 | 20,8 | 19,5 |
| 4 | fêmea | 18,6 | 19,4 | 18,2 | 19,3 | 19,5 | 21,1 | 19,5 | - | 25,9 | 26,7 | 25,6 | 25,8 | 25,6 | 19,2 | 20,8 | 20,2 | 19,0 | 19,0 | 19,0 | 18,8 | 18,8 | 20,4 | 19,9 | 20,0 |
| 5 | fêmea | 21,2 | 19,8 | 21,3 | 20,0 | 20,4 | 20,2 | 19,3 | - | 27,5 | 26,5 | 23,9 | 26,9 | 25,7 | 20,0 | 19,7 | 20,2 | 18,4 | 18,4 | 18,5 | 18,9 | 18,7 | 19,9 | 19,7 | 19,5 |
| 6 | fêmea | 20,1 | 19,0 | 19,9 | 18,7 | 19,9 | 21,3 | - | - | 27,4 | 27,3 | 25,4 | 26,1 | 27,1 | 19,1 | 19,7 | 19,8 | 18,9 | 19,3 | 18,2 | 19,1 | 18,7 | 20,3 | 19,7 | 19,5 |
| 7 | fêmea | 20,2 | 19,7 | 21,5 | 19,7 | 20,8 | 20,2 | - | - | 25,3 | 24,7 | 27,7 | 25,8 | 24,7 | 20,4 | 20,4 | 20,5 | 18,6 | 19,3 | 18,9 | 18,1 | 18,2 | 19,9 | 19,7 | 20,0 |
| 8 | fêmea | 18,9 | 20,1 | 19,9 | 20,5 | 20,0 | 19,2 | - | - | 26,4 | 25,6 | 23,9 | 26,4 | 20,4 | 19,6 | 20,2 | 20,5 | 18,7 | 19,0 | 18,6 | 19,2 | 18,4 | 19,9 | 19,4 | 20,8 |
| 9 | fêmea | 19,1 | 20,5 | 23,0 | 19,6 | - | 19,6 | - | - | 24,1 | 25,8 | 20,6 | 26,7 | 20,5 | 20,5 | 20,0 | 19,0 | 18,8 | 18,8 | 17,6 | 19,7 | 18,3 | 19,3 | 20,4 | 19,3 |
| 10 | fêmea | 20,6 | - | 20,0 | 21,0 | - | 18,5 | - | - | 25,4 | # | 21,1 | 20,7 | 20,9 | 19,5 | 19,5 | 19,0 | 18,8 | 19,2 | 19,1 | 18,9 | 19,0 | 18,7 | - | 19,1 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 27,5 | 25,7 | 20,3 | 20,8 | 20,0 | 20,5 | 19,9 | 19,5 | 18,4 | 18,7 | 19,3 | 17,6 | 18,6 | 18,9 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 26,0 | 21,2 | 20,8 | 21,6 | - | - | - | - | 18,9 | - | - | - | 19,5 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 21,3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 19,8 | 19,7 | 20,8 | 19,9 | 20,0 | 20,2 | 19,3 | 20,2 | 26,0 | 25,9 | 23,9 | 24,9 | 23,6 | 19,8 | 20,0 | 19,8 | 18,7 | 19,0 | 18,7 | 18,9 | 18,7 | 19,6 | 20,0 | 19,7 |
| Desvio Padrão | | 0,8 | 0,5 | 1,4 | 0,7 | 0,5 | 1,1 | 0,3 | 1,2 | 1,1 | 0,7 | 2,5 | 2,6 | 2,7 | 0,5 | 0,4 | 0,7 | 0,2 | 0,3 | 0,6 | 0,6 | 0,3 | 0,5 | 0,4 | 0,5 |
| Intervalo de Confiança | | 18,2 | 18,8 | 18,0 | 18,6 | 19,1 | 18,1 | 18,8 | 17,8 | 23,7 | 24,4 | 18,9 | 19,8 | 18,2 | 18,8 | 19,1 | 18,5 | 18,3 | 18,4 | 17,6 | 17,6 | 18,1 | 18,5 | 19,1 | 18,7 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 14 - DETERMINAÇÃO DO CHCM EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 35,6 | # | 34,6 | 34,2 | 35,8 | 35,8 | 36,8 | 36,2 | 32,4 | 32,0 | 32,4 | 29,4 | 32,9 | 35,2 | 34,2 | 34,7 | 35,3 | 35,3 | 36,3 | 35,5 | 35,4 | 35,2 | 35,2 | 36,3 |
| 2 | macho | 35,4 | 36,2 | 35,4 | 35,0 | 36,7 | 37,1 | 35,2 | 35,3 | 31,2 | 32,1 | 32,7 | 32,3 | 37,3 | 33,9 | 33,5 | 35,3 | 35,9 | 34,9 | 35,5 | 34,9 | 35,6 | 36,2 | 36,9 | 36,6 |
| 3 | macho | 37,0 | 36,1 | 36,1 | 35,9 | 36,2 | 35,8 | 35,3 | 36,6 | 32,3 | 31,9 | 32,4 | 32,5 | 36,9 | 35,6 | 33,7 | 35,0 | 35,7 | 35,0 | 35,4 | 35,9 | 35,5 | 36,8 | 37,9 | 36,5 |
| 4 | macho | 35,9 | 36,1 | 36,1 | 35,9 | 36,0 | 34,6 | 36,0 | 36,4 | 32,5 | 31,8 | 32,6 | 35,7 | 30,9 | 35,3 | 35,3 | 35,7 | 34,8 | 35,6 | 34,4 | 34,6 | 35,8 | 37,4 | 36,2 | 36,8 |
| 5 | macho | # | 37,2 | 36,0 | 35,7 | 35,9 | 35,6 | 35,7 | 36,3 | 32,8 | 36,0 | 27,6 | 29,2 | 34,2 | 35,8 | 36,2 | 35,2 | 35,5 | 35,3 | 34,8 | 34,9 | 34,9 | 36,2 | 36,3 | 36,9 |
| 6 | macho | 35,6 | 35,6 | 37,0 | 35,1 | 35,9 | 35,7 | 36,4 | 36,1 | # | # | 31,8 | 35,7 | 36,4 | 35,8 | 36,1 | # | 35,6 | 35,5 | 36,0 | # | 35,5 | 36,3 | 37,4 | 37,2 |
| 7 | macho | 35,4 | 35,8 | 35,7 | 35,6 | 36,8 | 37,1 | 36,0 | - | 32,1 | 36,2 | 31,3 | 35,5 | 36,1 | 35,8 | 34,9 | 35,1 | 35,4 | 36,4 | 35,9 | 33,9 | 34,4 | 36,4 | 36,5 | 37,4 |
| 8 | macho | 36,1 | 35,8 | 36,5 | 35,5 | 35,9 | 36,1 | 36,3 | - | 31,1 | 36,0 | 28,3 | 36,0 | 36,7 | 34,7 | 35,7 | 35,5 | 34,5 | 34,9 | 35,3 | 34,8 | 34,5 | 35,8 | 36,8 | 37,3 |
| 9 | macho | 35,5 | 36,2 | 37,2 | # | 35,7 | 35,9 | 35,8 | - | 30,3 | 36,0 | 32,3 | 31,0 | 36,7 | 34,6 | 35,2 | 36,2 | 34,5 | 35,2 | 34,4 | 34,7 | 33,8 | 37,0 | 36,5 | 37,4 |
| 10 | macho | 36,4 | 35,4 | 36,3 | 35,8 | 36,7 | 36,0 | 36,3 | - | 28,7 | 33,8 | 33,8 | 35,1 | 33,1 | 34,6 | 34,7 | 34,4 | 34,5 | 33,7 | 34,5 | 34,2 | 34,2 | 37,2 | 37,0 | 35,8 |
| 11 | macho | 36,0 | 36,5 | * | 35,8 | 36,3 | - | 36,0 | - | 32,0 | 32,6 | 35,2 | 34,7 | 35,7 | 35,0 | 35,0 | 35,3 | 34,3 | 34,6 | 34,6 | 35,0 | 34,7 | 37,3 | 35,5 | # |
| 12 | macho | 36,0 | - | * | 36,4 | - | - | 35,8 | - | - | - | 35,4 | 36,7 | - | 35,9 | - | 34,2 | # | 33,9 | 34,3 | - | 34,2 | - | 36,9 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 36,3 | - | - | - | - | - | - | 34,3 | 34,5 | - | - | - | - | - |
| Média | | 35,9 | 36,1 | 36,1 | 35,5 | 36,2 | 36,0 | 36,0 | 36,2 | 31,5 | 33,8 | 32,5 | 33,6 | 35,2 | 35,2 | 35,0 | 35,1 | 35,1 | 35,0 | 35,1 | 34,8 | 34,9 | 36,5 | 36,6 | 36,8 |
| Desvio Padrão | | 0,5 | 0,5 | 0,8 | 0,6 | 0,4 | 0,7 | 0,5 | 0,5 | 1,3 | 2,0 | 2,5 | 2,7 | 2,1 | 0,6 | 0,9 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,5 |
| Intervalo de | | 34,9 | 35,1 | 34,6 | 34,4 | 35,4 | 34,5 | 35,1 | 35,2 | 29,0 | 29,9 | 27,5 | 28,3 | 31,0 | 33,9 | 33,2 | 34,0 | 33,9 | 33,5 | 33,7 | 33,7 | 33,5 | 35,2 | 35,1 | 35,8 |
| Confiança | | 36,9 | 37,1 | 37,6 | 36,7 | 37,0 | 37,4 | 36,9 | 37,1 | 34,1 | 37,8 | 37,5 | 39,0 | 39,3 | 36,5 | 36,7 | 36,3 | 36,2 | 36,4 | 36,5 | 36,0 | 36,2 | 37,9 | 38,1 | 37,9 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 36,4 | 35,6 | 35,2 | 35,0 | 35,4 | 35,1 | 34,8 | 34,7 | 32,6 | 32,2 | 31,7 | 32,2 | 33,1 | 34,6 | # | 35,0 | 34,8 | 34,6 | 34,1 | 33,9 | 34,3 | 36,9 | 37,5 | 36,8 |
| 2 | fêmea | 35,7 | 35,7 | 34,5 | 35,3 | 36,1 | 34,9 | 34,5 | 35,4 | 31,8 | 32,7 | 32,2 | 33,0 | 33,3 | 35,6 | 35,0 | 35,8 | 35,0 | 34,8 | 35,7 | 34,7 | 34,5 | 36,3 | 37,2 | 35,7 |
| 3 | fêmea | 34,0 | 35,4 | 35,2 | 36,2 | 35,4 | 36,0 | 34,9 | 35,5 | 32,8 | 32,5 | 32,6 | 32,1 | 32,4 | 34,9 | 35,7 | 35,4 | 34,8 | 34,8 | 34,0 | 34,1 | 35,1 | 36,8 | 37,3 | 36,4 |
| 4 | fêmea | 32,9 | 35,2 | # | 34,6 | 34,3 | 34,6 | 34,9 | - | 32,8 | 32,4 | 32,3 | 33,1 | 33,8 | 34,5 | 36,1 | 35,4 | 35,2 | 34,8 | 34,0 | 34,4 | 34,3 | 36,8 | 37,0 | 37,2 |
| 5 | fêmea | 34,8 | 34,2 | 35,6 | 35,4 | 35,9 | 35,4 | - | 36,4 | 32,6 | 32,7 | 33,6 | 31,7 | 35,7 | 35,3 | 35,5 | 34,1 | 34,3 | 34,1 | 34,3 | 34,0 | 36,6 | 37,1 | 36,7 | |
| 6 | fêmea | 35,7 | 34,6 | 35,6 | 35,1 | 35,0 | 34,5 | - | # | 32,1 | 32,1 | 32,1 | 31,4 | 35,2 | 35,6 | 35,8 | 34,8 | 34,4 | 34,7 | 34,6 | 34,1 | 36,6 | 37,0 | 36,6 | |
| 7 | fêmea | 34,9 | 34,8 | 36,0 | 35,2 | 35,7 | 35,5 | - | 33,7 | 33,0 | 29,5 | 31,1 | 33,7 | 35,7 | 36,0 | 35,4 | 33,6 | 34,7 | 34,3 | 33,6 | 34,0 | 36,7 | 37,8 | 36,9 | |
| 8 | fêmea | 33,7 | 36,0 | 35,5 | 35,9 | 35,9 | 35,0 | - | - | 33,1 | 33,5 | 31,8 | 33,8 | 36,3 | 35,3 | 36,4 | 35,9 | 33,3 | 34,6 | 35,0 | 34,7 | 34,7 | 36,4 | 36,6 | 37,8 |
| 9 | fêmea | 34,5 | 36,1 | 35,8 | 35,3 | - | 35,6 | - | - | 30,1 | 33,2 | 36,5 | 32,0 | 36,5 | 36,7 | 36,1 | 35,4 | 34,3 | 34,6 | 32,7 | 35,6 | 34,2 | 36,7 | 37,6 | 35,7 |
| 10 | fêmea | 35,6 | - | 35,5 | 36,1 | - | 34,0 | - | - | 33,3 | # | 36,5 | 36,9 | 37,9 | 36,3 | 35,9 | 34,4 | 34,3 | 34,8 | 33,8 | 34,1 | 33,9 | 34,5 | - | 35,9 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 34,1 | 33,6 | 37,4 | 36,5 | 37,1 | 36,2 | 35,5 | 34,1 | 33,7 | 34,4 | 33,3 | 33,0 | 33,6 | 36,1 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 33,5 | 37,3 | 37,4 | 37,8 | - | - | - | - | 34,5 | - | - | - | 35,6 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 36,6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 34,8 | 35,3 | 35,4 | 35,4 | 35,5 | 35,0 | 34,9 | 35,2 | 33,1 | 32,8 | 33,6 | 33,6 | 34,6 | 35,5 | 35,8 | 35,3 | 34,4 | 34,6 | 34,2 | 34,3 | 34,2 | 36,3 | 37,2 | 36,6 |
| Desvio Padrão | | 1,1 | 0,6 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,3 | 0,4 | 1,6 | 0,6 | 2,6 | 2,1 | 2,4 | 0,7 | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,2 | 0,8 | 0,7 | 0,4 | 0,7 | 0,4 | 0,7 |
| Intervalo de | | 32,7 | 34,0 | 34,6 | 34,4 | 34,3 | 33,8 | 34,3 | 34,3 | 29,8 | 31,7 | 28,3 | 29,4 | 29,8 | 34,1 | 34,9 | 34,1 | 33,1 | 34,3 | 32,5 | 32,9 | 33,4 | 35,0 | 36,5 | 35,2 |
| Confiança | | 37,0 | 36,6 | 36,3 | 36,4 | 36,6 | 36,3 | 35,5 | 36,1 | 36,3 | 33,9 | 38,8 | 37,9 | 39,4 | 36,9 | 36,6 | 36,4 | 35,6 | 35,0 | 35,8 | 35,6 | 35,1 | 37,7 | 38,0 | 37,9 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 15 - N° DE LEUCÓCITOS EM 10³ NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|-----|------|--------|-----|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 5,5 | 6,3 | 6,5 | 6,5 | 5,8 | 2,7 | 8,4 | 6,1 | 8,0 | 9,2 | 8,6 | 7,7 | 6,8 | 7,7 | 8,3 | 6,6 | 9,1 | 7,1 | 5,8 | 7,1 | 6,9 | # | 11,5 | 7,3 |
| 2 | macho | 3,8 | 2,6 | - | 7,4 | 2,5 | 3,4 | 7,1 | 16,5 | 9,8 | 9,7 | 8,1 | 7,3 | 10,4 | 7,8 | 11,6 | 7,2 | 6,3 | 3,9 | 5,9 | 7,2 | 7,8 | 5,9 | 7,9 | 4,7 |
| 3 | macho | 3,5 | 10,4 | 8,8 | 7,8 | 6,4 | # | 7,5 | 6,5 | 6,5 | 9,0 | 9,0 | 8,5 | - | 7,6 | 9,6 | 8,1 | 6,5 | 7,3 | 4,4 | 6,4 | 4,5 | 5,4 | 3,6 | 7,0 |
| 4 | macho | 6,9 | 8,3 | 6,4 | 8,4 | 6,0 | 6,7 | 4,3 | 7,5 | 9,0 | 6,9 | 9,3 | 6,6 | # | 9,7 | 9,4 | 6,6 | 5,2 | 8,2 | 4,0 | 6,4 | 6,3 | 4,9 | 8,1 | 8,0 |
| 5 | macho | 9,8 | 4,3 | # | 7,4 | 7,8 | 8,8 | 12,1 | 8,1 | 9,2 | 7,4 | 11,9 | 10,8 | 7,6 | 7,1 | 8,1 | 7,4 | 5,7 | 5,9 | 7,0 | 7,5 | 6,7 | 5,1 | 4,4 | 7,0 |
| 6 | macho | 4,2 | 10,9 | 8,7 | 6,3 | 7,8 | 8,2 | 9,5 | 16,0 | 7,3 | 6,5 | 9,6 | 8,5 | 6,4 | 7,5 | 10,1 | 8,6 | 10,8 | 6,9 | 5,3 | 6,9 | 7,9 | 8,0 | 6,3 | 4,7 |
| 7 | macho | 7,8 | 7,8 | 9,3 | 9,3 | 8,1 | 6,6 | 9,3 | - | 8,2 | 8,5 | 10,2 | 9,6 | 6,9 | 7,1 | 9,3 | # | 7,2 | 4,3 | 7,0 | 8,4 | 8,0 | 4,8 | 5,1 | 7,3 |
| 8 | macho | 1,9 | 12,7 | 7,6 | 7,3 | 4,5 | 4,8 | 7,2 | - | 10,7 | 8,6 | 8,8 | 7,4 | 8,7 | 6,6 | 5,1 | 9,0 | 6,3 | 7,3 | 3,6 | 5,9 | 5,0 | 5,4 | 7,8 | 4,2 |
| 9 | macho | 6,0 | 12,6 | 6,7 | 8,5 | 6,8 | 11,8 | 8,5 | - | 11,3 | 7,3 | 9,6 | 7,1 | 6,7 | 7,1 | 7,3 | 7,7 | 6,4 | 4,2 | 5,3 | 7,6 | 5,6 | 6,3 | 5,2 | 4,7 |
| 10 | macho | 1,4 | 6,5 | 9,4 | 6,8 | 5,1 | 8,8 | 8,4 | - | 6,2 | 8,9 | 9,7 | 8,8 | 9,2 | 8,2 | 5,1 | 7,6 | 8,0 | 5,8 | 8,0 | 5,9 | 6,5 | 6,4 | 8,2 | 6,8 |
| 11 | macho | 5,5 | 5,1 | * | # | 8,2 | - | 9,4 | - | 7,7 | 7,1 | 5,1 | 5,5 | 8,8 | 7,2 | 8,4 | 8,6 | 8,2 | 4,4 | 5,6 | 7,4 | 7,2 | 4,1 | 7,8 | 6,2 |
| 12 | macho | 5,9 | - | * | 6,3 | - | - | 9,3 | - | - | - | 5,5 | 10,4 | - | - | - | 9,8 | 9,3 | 7,4 | 6,6 | - | 8,1 | - | 9,2 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 6,7 | - | - | - | - | - | - | 4,2 | - | - | - | - | 3,9 | - |
| Média | | 5,2 | 8,0 | 7,9 | 7,5 | 6,3 | 6,9 | 8,4 | 10,1 | 8,5 | 8,1 | 8,6 | 8,2 | 7,9 | 7,6 | 8,4 | 7,9 | 7,4 | 6,1 | 5,6 | 7,0 | 6,7 | 5,6 | 6,8 | 6,2 |
| Desvio Padrão | | 2,4 | 3,4 | 1,3 | 1,0 | 1,8 | 2,9 | 1,9 | 4,8 | 1,6 | 1,1 | 1,9 | 1,6 | 1,4 | 0,8 | 2,0 | 1,0 | 1,7 | 1,5 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,1 | 2,3 | 1,3 |
| Intervalo de | | 0,4 | 1,2 | 5,4 | 5,5 | 2,7 | 1,1 | 4,7 | 0,5 | 5,3 | 5,9 | 4,8 | 5,1 | 5,2 | 6,0 | 4,4 | 5,9 | 4,1 | 3,0 | 2,9 | 5,4 | 4,3 | 3,5 | 2,2 | 3,5 |
| Confiança | | 10,0 | 14,7 | 10,5 | 9,4 | 9,8 | 12,7 | 12,1 | 19,7 | 11,8 | 10,3 | 12,4 | 11,3 | 10,7 | 9,2 | 12,4 | 9,9 | 10,8 | 9,1 | 8,2 | 8,5 | 9,1 | 7,8 | 11,5 | 8,9 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|-----|------|--------|-----|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 7,6 | 5,1 | 5,0 | 6,7 | 3,4 | 7,2 | 2,8 | 5,2 | 9,3 | 8,9 | 6,6 | 9,2 | 4,9 | 6,4 | 8,4 | 5,5 | 6,9 | 7,2 | # | 7,9 | 6,8 | 5,3 | 5,5 | 7,1 |
| 2 | fêmea | 7,8 | 5,6 | 4,0 | 3,6 | 4,9 | 4,8 | 5,6 | 4,9 | 5,7 | 7,1 | 8,7 | 9,0 | 7,5 | 6,8 | 5,8 | # | 6,6 | 6,5 | 6,0 | 6,6 | 6,7 | 5,6 | 5,5 | 4,8 |
| 3 | fêmea | 4,3 | 3,9 | 6,1 | 6,4 | 4,5 | 6,6 | 6,7 | 6,1 | 7,3 | 7,5 | 7,6 | 8,8 | 7,0 | 6,8 | 5,8 | 6,5 | 5,6 | 5,0 | 6,1 | 4,5 | 4,8 | 4,5 | 5,8 | 6,9 |
| 4 | fêmea | 3,9 | 4,1 | 3,7 | 6,9 | 4,4 | 8,6 | 4,4 | - | 7,9 | 5,8 | 6,4 | 14,1 | 6,7 | 6,6 | 9,9 | 7,4 | 7,5 | 6,1 | 6,1 | 3,6 | 3,6 | 3,6 | 4,8 | 5,6 |
| 5 | fêmea | 5,9 | 6,5 | 9,4 | 7,9 | 5,4 | 7,6 | 6,0 | - | 8,9 | 9,3 | 9,9 | 6,0 | 5,5 | 5,8 | 6,0 | 7,9 | 4,4 | 5,1 | 7,2 | 4,6 | 4,4 | 5,1 | 5,5 | 4,6 |
| 6 | fêmea | 5,9 | 5,5 | 5,3 | 5,6 | 3,9 | 7,2 | - | - | 7,4 | 12,3 | 6,2 | 11,1 | # | 6,2 | 9,2 | 7,4 | 5,1 | 2,8 | 6,2 | 6,7 | 6,7 | 6,0 | 5,7 | 3,9 |
| 7 | fêmea | 5,7 | 6,3 | 7,0 | 5,9 | 8,1 | 4,1 | - | - | 6,3 | 8,1 | 13,2 | 13,3 | 8,1 | 4,2 | 7,3 | 4,3 | 7,0 | 6,2 | 8,0 | 6,9 | 7,1 | 4,5 | # | 7,4 |
| 8 | fêmea | # | 5,9 | 8,8 | 8,7 | 7,7 | 4,8 | - | - | 7,0 | 8,5 | 11,9 | 6,4 | 10,1 | 5,1 | 6,2 | 6,3 | 5,6 | 6,7 | 6,1 | 5,9 | 6,4 | 4,9 | 5,8 | 6,5 |
| 9 | fêmea | 8,1 | 5,4 | 6,8 | 5,0 | - | 5,0 | - | - | 7,4 | 5,9 | 4,7 | 8,7 | 7,3 | 5,2 | 7,4 | 6,8 | 5,7 | 3,2 | 4,5 | 2,7 | 5,3 | 4,1 | 4,5 | 4,0 |
| 10 | fêmea | 8,7 | - | 4,0 | - | - | 7,5 | - | - | 8,9 | 12,1 | 8,6 | 7,4 | 7,5 | 6,2 | 6,8 | 7,1 | # | 5,3 | 5,8 | 5,9 | 4,5 | 5,4 | - | 4,0 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 8,8 | 8,4 | 6,7 | 8,8 | 7,7 | 5,0 | 7,4 | 5,4 | 5,2 | 6,2 | 2,4 | 4,8 | 3,5 | # | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 8,1 | 5,6 | 5,8 | 5,3 | - | - | - | - | 6,9 | - | - | - | - | 4,4 | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 6,4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 6,4 | 5,4 | 6,0 | 6,3 | 5,3 | 6,3 | 5,1 | 5,4 | 7,7 | 8,5 | 8,0 | 9,1 | 7,1 | 5,8 | 7,3 | 6,5 | 6,0 | 5,6 | 5,8 | 5,5 | 5,4 | 4,9 | 5,4 | 5,5 |
| Desvio Padrão | | 1,7 | 0,9 | 2,0 | 1,5 | 1,7 | 1,5 | 1,5 | 0,6 | 1,2 | 2,0 | 2,6 | 2,7 | 1,5 | 0,9 | 1,4 | 1,1 | 1,0 | 1,4 | 1,5 | 1,6 | 1,4 | 0,7 | 0,5 | 1,4 |
| Intervalo de | | 3,0 | 3,6 | 2,0 | 3,3 | 1,8 | 3,3 | 2,0 | 4,2 | 5,4 | 4,4 | 2,9 | 3,7 | 4,1 | 4,1 | 4,5 | 4,2 | 4,0 | 2,8 | 2,8 | 2,3 | 2,7 | 3,4 | 4,4 | 2,7 |
| Confiança | | 9,8 | 7,1 | 10,0 | 9,3 | 8,7 | 9,4 | 8,2 | 6,6 | 10,0 | 12,6 | 13,2 | 14,4 | 10,0 | 7,6 | 10,1 | 8,7 | 7,9 | 8,4 | 8,9 | 8,6 | 8,1 | 6,3 | 6,3 | 8,3 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 16 - CONTAGEM DOS LINFÓCITOS EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|--------|---------------------|------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | | 51 | 65 | 60 | 72 | 62 | 75 | 63 | 69 | 52 | 60 | 63 | 58 | # | 68 | 61 | # | 68 | 56 | 53 | 68 | 62 | 64 | 56 | 63 |
| 2 | macho | | 62 | 79 | 57 | 58 | 70 | 72 | 73 | 42 | 70 | 70 | 58 | 73 | 65 | 33 | # | 70 | 64 | 60 | 65 | 61 | 74 | 64 | 67 | 63 |
| 3 | macho | | 74 | 65 | 63 | 64 | 64 | # | 66 | 56 | 59 | 70 | 63 | 59 | 71 | 64 | 63 | 50 | 61 | 69 | 67 | 64 | 60 | 62 | 68 | 54 |
| 4 | macho | | 58 | 69 | 67 | 54 | 58 | 64 | 66 | 61 | 78 | 71 | 59 | 77 | 77 | 54 | 61 | 65 | 51 | 67 | 65 | 56 | 66 | 60 | 51 | 56 |
| 5 | macho | | 47 | 62 | 64 | 69 | 60 | 64 | 63 | 62 | 65 | 65 | 69 | 78 | 76 | 51 | 73 | 66 | 66 | 64 | 50 | 66 | 69 | 47 | 58 | 56 |
| 6 | macho | | 62 | 61 | 67 | 69 | 63 | 60 | 72 | 42 | 65 | 73 | 61 | 63 | 67 | 57 | 58 | 67 | 60 | 65 | 68 | 60 | 56 | 64 | 56 | 50 |
| 7 | macho | | 69 | 52 | 71 | 68 | 62 | 69 | 63 | - | 62 | 74 | # | 77 | 70 | 60 | 64 | 60 | 58 | 61 | 70 | 65 | 68 | 66 | 66 | 70 |
| 8 | macho | | 75 | 52 | 70 | 66 | 67 | 79 | 68 | - | 52 | 56 | 72 | 60 | 71 | 66 | 69 | 74 | 65 | 60 | 52 | 74 | 60 | 50 | 51 | 67 |
| 9 | macho | | 71 | 45 | 63 | 68 | 67 | 54 | 66 | - | 69 | 68 | 65 | 78 | 61 | 63 | 69 | 57 | 54 | 69 | 60 | 49 | 50 | 65 | 50 | 53 |
| 10 | macho | | # | 67 | 65 | 62 | 60 | 61 | 81 | - | 57 | 73 | 73 | 69 | 76 | 70 | 74 | 74 | 59 | 63 | 62 | 69 | 59 | 54 | 63 | 69 |
| 11 | macho | | 57 | 55 | * | 63 | 68 | - | - | - | 68 | 68 | 69 | 67 | 67 | 53 | 82 | 52 | 60 | 60 | 52 | 62 | 69 | 63 | 71 | 60 |
| 12 | macho | | 67 | - | * | 61 | - | - | 67 | - | - | - | 71 | 67 | - | 37 | - | 84 | 67 | 64 | 57 | - | 60 | - | 69 | - |
| 13 | macho | | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 66 | - | - | - | - | - | - | 65 | 47 | - | - | - | 66 | - |
| Média | | | 63,0 | 61,1 | 64,8 | 64,5 | 63,7 | 66,3 | 67,9 | 55,3 | 63,4 | 68,0 | 65,8 | 68,8 | 70,1 | 56,3 | 67,4 | 65,4 | 61,1 | 63,3 | 59,1 | 63,1 | 62,8 | 59,9 | 60,9 | 60,1 |
| Desvio Padrão | | | 9,2 | 9,5 | 4,4 | 5,2 | 3,8 | 8,0 | 5,5 | 11,1 | 8,0 | 5,7 | 5,1 | 7,7 | 5,2 | 11,7 | 7,4 | 10,2 | 5,2 | 3,8 | 7,7 | 6,7 | 6,7 | 6,5 | 7,5 | 6,8 |
| Intervalo de | | | 45 | 42 | 56 | 54 | 56 | 50 | 57 | 33 | 47 | 57 | 56 | 53 | 60 | 33 | 53 | 45 | 51 | 56 | 44 | 50 | 49 | 47 | 46 | 46 |
| Confiança | | | 81 | 80 | 74 | 75 | 71 | 82 | 79 | 77 | 79 | 79 | 76 | 84 | 81 | 80 | 82 | 86 | 72 | 71 | 74 | 77 | 76 | 73 | 76 | 74 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|--------|---------------------|------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | | 55 | 48 | # | 48 | 70 | 68 | 49 | 54 | 60 | 60 | 72 | 65 | 65 | # | 58 | 61 | 66 | 60 | 30 | 58 | 60 | 66 | 63 | 70 |
| 2 | fêmea | | 58 | 53 | 61 | 47 | 60 | 37 | 47 | 30 | 66 | 56 | 68 | 59 | 75 | 60 | 59 | 68 | 67 | 55 | 65 | 67 | 64 | 68 | 57 | 62 |
| 3 | fêmea | | 38 | 54 | 56 | 53 | 58 | 45 | 50 | 51 | 57 | 55 | 64 | 67 | 65 | 61 | 61 | 65 | 70 | 70 | 69 | 60 | 69 | 64 | 66 | |
| 4 | fêmea | | 50 | 58 | 65 | 67 | 62 | 57 | 82 | - | 66 | 70 | 70 | # | 70 | 61 | 46 | 72 | 67 | 74 | 72 | 70 | 67 | 73 | 62 | 74 |
| 5 | fêmea | | 65 | 74 | 59 | 59 | 47 | 54 | 65 | - | 69 | 63 | 69 | 73 | 68 | 69 | 65 | 69 | 60 | 64 | 65 | 76 | 79 | 58 | 65 | 64 |
| 6 | fêmea | | 57 | 53 | 76 | 56 | 60 | 55 | - | - | 62 | 73 | 70 | 73 | 73 | 69 | 48 | 55 | 64 | 72 | 64 | 59 | 72 | 61 | 52 | 55 |
| 7 | fêmea | | 74 | 62 | 57 | 54 | 65 | 57 | - | - | 70 | 64 | 70 | 71 | 73 | 60 | 62 | 62 | 69 | 57 | 64 | 61 | 47 | 66 | 54 | 73 |
| 8 | fêmea | | 41 | 66 | 62 | 64 | 55 | 67 | - | - | 61 | 71 | 71 | 67 | 57 | 71 | 69 | 59 | 67 | 64 | 59 | 72 | 45 | 78 | 61 | 65 |
| 9 | fêmea | | 63 | 60 | 62 | 53 | - | 69 | - | - | 69 | 64 | 70 | 77 | 78 | 62 | 46 | 62 | 52 | 58 | 70 | 66 | 67 | 65 | 46 | 65 |
| 10 | fêmea | | 53 | - | 79 | 60 | - | 63 | - | - | 72 | 65 | 72 | 71 | 64 | 64 | 68 | 74 | # | 55 | 76 | 70 | 69 | 50 | - | 66 |
| 11 | fêmea | | * | * | * | * | * | * | * | * | 55 | 68 | 74 | 74 | 73 | 69 | 71 | 82 | 80 | 67 | 75 | 79 | 63 | 60 | - | - |
| 12 | fêmea | | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 69 | 66 | 68 | 56 | - | - | - | - | 53 | - | - | - | 62 | - | - |
| 13 | fêmea | | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 64 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | | 55,4 | 58,5 | 63,9 | 56,1 | 59,4 | 57,2 | 58,5 | 44,8 | 64,3 | 64,8 | 69,7 | 69,5 | 68,1 | 64,6 | 59,4 | 66,3 | 66,2 | 62,4 | 64,5 | 67,9 | 63,0 | 64,7 | 58,2 | 66,0 |
| Desvio Padrão | | | 10,8 | 7,8 | 8,3 | 6,5 | 6,7 | 10,2 | 14,8 | 12,9 | 5,6 | 5,7 | 2,7 | 5,0 | 6,9 | 4,4 | 9,1 | 7,7 | 7,1 | 7,2 | 12,6 | 6,7 | 10,0 | 7,3 | 6,4 | 5,5 |
| Intervalo de | | | 34 | 43 | 47 | 43 | 46 | 37 | 29 | 19 | 53 | 53 | 64 | 60 | 54 | 56 | 41 | 51 | 52 | 48 | 39 | 55 | 43 | 50 | 45 | 55 |
| Confiança | | | 77 | 74 | 80 | 69 | 73 | 78 | 88 | 71 | 76 | 76 | 75 | 80 | 82 | 73 | 78 | 82 | 80 | 77 | 90 | 81 | 83 | 79 | 71 | 77 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 17 - CONTAGEM DOS NEUTRÓFILOS EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) *DEM. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 46 | 32 | 34 | 24 | 34 | 21 | 32 | 27 | 45 | 37 | 33 | 38 | # | 25 | 30 | # | 27 | 37 | 36 | 31 | 28 | 32 | 38 | 26 |
| 2 | macho | 34 | 16 | # | 38 | 30 | 22 | 26 | 53 | 28 | 29 | 39 | 25 | 26 | 59 | # | 25 | 27 | 29 | 25 | 32 | 17 | 24 | 28 | 30 |
| 3 | macho | 24 | 32 | 32 | 32 | 32 | 77 | 27 | 40 | 37 | 28 | 36 | 39 | 21 | 32 | 29 | 42 | 34 | # | 26 | 28 | 32 | 30 | 26 | 40 |
| 4 | macho | 37 | 27 | 26 | 41 | # | 28 | 26 | 35 | 20 | 27 | 38 | 20 | 16 | 36 | 31 | 30 | 40 | 25 | 31 | 38 | 26 | 35 | 42 | 36 |
| 5 | macho | 46 | 35 | 27 | 25 | 37 | 34 | 32 | 34 | 30 | 29 | 29 | 18 | 17 | 38 | 22 | 29 | 26 | 31 | 37 | 27 | 24 | 47 | 40 | 38 |
| 6 | macho | 36 | 35 | 28 | 28 | 32 | 37 | 13 | 55 | 33 | 23 | 35 | 32 | 27 | 32 | 30 | 26 | 20 | 30 | 30 | 34 | 37 | 28 | 38 | 47 |
| 7 | macho | 23 | 46 | 24 | 28 | 32 | 27 | 31 | - | 35 | 21 | 42 | 17 | 24 | 32 | 26 | 31 | 34 | 30 | 20 | 29 | 21 | 29 | 32 | 22 |
| 8 | macho | 17 | 43 | 26 | 32 | 29 | 17 | 27 | - | 44 | 39 | 26 | 34 | 21 | 27 | 24 | 17 | 28 | 30 | 40 | 22 | 32 | 47 | 46 | 27 |
| 9 | macho | 25 | 53 | 30 | 27 | 29 | 40 | 30 | - | 27 | 26 | 32 | 16 | 29 | 30 | 21 | 34 | 35 | 21 | 34 | 40 | 38 | 25 | 48 | 42 |
| 10 | macho | 1 | 30 | 29 | 34 | 35 | 31 | 12 | - | 41 | 21 | 25 | 25 | 19 | 19 | 18 | 23 | 33 | 29 | 33 | 28 | 31 | 40 | 33 | 30 |
| 11 | macho | 40 | 41 | * | 33 | 28 | - | 44 | - | 29 | 29 | 24 | 30 | 38 | 10 | 40 | 32 | 34 | 38 | 29 | 24 | 35 | 20 | 32 | |
| 12 | macho | 30 | - | * | 34 | - | - | 28 | - | - | 27 | 26 | - | 60 | - | 10 | 23 | 31 | 31 | - | 35 | - | 25 | - | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 27 | - | - | - | - | - | - | 27 | 43 | - | - | - | 32 | - | |
| Média | | 29,8 | 35,3 | 28,4 | 31,2 | 31,7 | 33,4 | 27,3 | 40,7 | 33,5 | 28,1 | 32,2 | 26,2 | 23,0 | 35,7 | 24,1 | 27,9 | 29,9 | 29,5 | 32,6 | 30,7 | 28,8 | 33,8 | 34,5 | 33,6 |
| Desvio Padrão | | 12,8 | 9,9 | 3,1 | 5,2 | 2,8 | 17,0 | 8,6 | 11,1 | 7,8 | 5,8 | 5,5 | 8,0 | 4,9 | 12,4 | 6,6 | 9,3 | 5,7 | 4,1 | 6,4 | 5,1 | 6,5 | 8,0 | 8,4 | 7,6 |
| Intervalo de | | 4 | 16 | 22 | 21 | 26 | 0 | 10 | 19 | 18 | 17 | 21 | 10 | 13 | 11 | 11 | 9 | 19 | 21 | 20 | 20 | 16 | 18 | 18 | 18 |
| Confiança | | 55 | 55 | 35 | 42 | 37 | 67 | 44 | 63 | 49 | 40 | 43 | 42 | 33 | 60 | 37 | 47 | 41 | 38 | 45 | 41 | 42 | 50 | 51 | 49 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 35 | 48 | # | 41 | 29 | 26 | 41 | 41 | 35 | 33 | 26 | 33 | 31 | 43 | 39 | 38 | 30 | 35 | # | 40 | 36 | 29 | 36 | 26 |
| 2 | fêmea | 40 | 43 | 36 | 49 | 32 | 58 | 46 | 64 | 33 | 40 | 29 | 36 | 21 | 32 | 32 | 22 | 30 | 40 | 30 | 30 | 31 | 30 | 41 | 31 |
| 3 | fêmea | 57 | 41 | 41 | 33 | 39 | 50 | 40 | 44 | 35 | 40 | 30 | 30 | 34 | 32 | 31 | 30 | 25 | 20 | 22 | 20 | 33 | 27 | 34 | 29 |
| 4 | fêmea | 40 | 37 | 34 | 27 | 37 | 40 | 17 | - | 32 | 26 | 28 | # | 29 | 33 | 30 | 22 | 30 | 22 | 23 | 21 | 22 | 22 | 28 | 21 |
| 5 | fêmea | 28 | 26 | 37 | 32 | 49 | 44 | 26 | - | 28 | 35 | 30 | 22 | 28 | 21 | 30 | 26 | 30 | 32 | 19 | 17 | 15 | 37 | 27 | 27 |
| 6 | fêmea | 38 | 44 | 17 | 40 | 37 | 40 | - | - | 36 | 24 | 27 | 25 | 24 | 21 | 44 | 41 | 21 | 19 | 22 | 29 | 22 | 30 | 40 | 38 |
| 7 | fêmea | 21 | 31 | 38 | 43 | 33 | 37 | - | - | 28 | 34 | 27 | 22 | 26 | 35 | 35 | 26 | 24 | 30 | 26 | 34 | 48 | 29 | 39 | 19 |
| 8 | fêmea | 46 | 32 | 33 | 30 | 41 | 32 | - | - | 36 | 27 | 26 | 29 | 37 | 23 | 28 | 34 | 26 | 29 | 31 | 17 | 44 | 16 | 32 | 28 |
| 9 | fêmea | 30 | 33 | 32 | 44 | - | 26 | - | - | 27 | 35 | 26 | 21 | 15 | 26 | 41 | 28 | 36 | 29 | 27 | 24 | 17 | 28 | 48 | 34 |
| 10 | fêmea | 28 | - | 19 | 26 | - | 31 | - | - | 26 | 34 | 23 | 24 | 30 | 29 | 25 | 21 | 43 | 31 | 20 | 20 | 30 | 42 | - | 32 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 42 | 28 | 19 | 22 | 21 | 24 | 24 | 13 | 15 | 25 | 20 | 19 | 30 | 34 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 27 | 25 | 27 | 40 | - | - | - | 36 | - | - | - | 33 | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 36,3 | 37,2 | 31,6 | 36,5 | 36,9 | 38,4 | 34,0 | 49,8 | 32,5 | 31,9 | 26,3 | 26,5 | 28,0 | 29,0 | 32,6 | 27,4 | 28,2 | 29,0 | 24,0 | 24,6 | 29,8 | 29,8 | 36,1 | 28,5 |
| Desvio Padrão | | 10,3 | 7,3 | 8,3 | 7,9 | 6,1 | 10,4 | 12,1 | 12,4 | 4,9 | 5,4 | 3,1 | 5,0 | 7,1 | 6,8 | 6,5 | 8,1 | 7,4 | 6,5 | 4,3 | 7,6 | 10,4 | 6,7 | 6,7 | 5,7 |
| Intervalo de | | 16 | 23 | 15 | 21 | 25 | 18 | 10 | 25 | 23 | 21 | 20 | 16 | 14 | 15 | 20 | 11 | 13 | 16 | 15 | 9 | 9 | 16 | 23 | 17 |
| Confiança | | 57 | 52 | 48 | 52 | 49 | 59 | 58 | 75 | 42 | 43 | 33 | 36 | 42 | 43 | 46 | 44 | 43 | 42 | 33 | 40 | 51 | 43 | 50 | 40 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 18 - CONTAGEM DOS MONÓCITOS EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR nr

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--------|---------------------|-----|-----|------|--------|-----|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 2 | 1 | 4 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | 3 | 3 | 4 | 2 | 8 | 1 | 7 | 4 | 4 | 7 |
| 2 | macho | 2 | 4 | 2 | 2 | 0 | 4 | 1 | 5 | 2 | 1 | 3 | 2 | 7 | 6 | 8 | 1 | 6 | 9 | 4 | 6 | 3 | 12 | 2 | 3 |
| 3 | macho | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 7 | 4 | 5 | 8 | 3 | 8 | 6 | 6 | 3 | 4 | 6 | 5 |
| 4 | macho | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 7 | 6 | 4 | 2 | 8 | 6 | 2 | 5 | 6 | 1 | 6 | 6 | |
| 5 | macho | 4 | 1 | 4 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | 2 | 1 | 5 | 7 | 5 | 2 | 3 | 1 | 7 | 6 | 6 | 4 | 2 | 4 |
| 6 | macho | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | # | 2 | 1 | 2 | 3 | 5 | 5 | 4 | 9 | 4 | # | 3 | 0 | 4 | 5 | 8 | 3 | 1 |
| 7 | macho | 6 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | - | 2 | 5 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 9 | 6 | 7 | 5 | 6 | 5 | 3 | 1 | 7 |
| 8 | macho | # | 4 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | - | 3 | 4 | 2 | 6 | 5 | 7 | 6 | 5 | 6 | 7 | 8 | 2 | 8 | 2 | 3 | 6 |
| 9 | macho | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | - | 4 | 5 | 3 | 5 | 9 | 5 | 9 | 3 | 7 | 8 | 6 | 10 | 9 | 10 | 2 | 5 |
| 10 | macho | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 3 | - | 2 | 4 | 2 | 5 | 4 | 6 | 8 | 1 | 6 | 6 | 4 | 2 | 9 | 5 | 3 | 1 |
| 11 | macho | 2 | 1 | * | 2 | 2 | - | 2 | - | 3 | 2 | 2 | 6 | 2 | 7 | 7 | 7 | 6 | 4 | 6 | 5 | 4 | 2 | 5 | 4 |
| 12 | macho | 2 | - | * | 1 | - | - | 2 | - | - | - | 2 | 5 | - | 2 | - | 4 | 8 | 2 | 8 | - | 5 | - | 3 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 6 | - | - | - | - | - | - | 7 | 10 | - | - | - | 1 | - |
| Média | | 2,4 | 1,7 | 2,3 | 1,7 | 1,8 | 2,7 | 2,0 | 2,3 | 2,6 | 3,0 | 2,9 | 3,8 | 5,4 | 5,3 | 6,4 | 4,1 | 5,7 | 5,4 | 5,7 | 4,8 | 5,8 | 5,0 | 3,2 | 4,5 |
| Desvio Padrão | | 1,6 | 1,0 | 0,9 | 1,1 | 0,7 | 1,1 | 0,9 | 1,3 | 0,9 | 1,6 | 1,6 | 1,8 | 2,2 | 1,6 | 2,0 | 2,7 | 1,7 | 2,7 | 2,7 | 2,5 | 2,1 | 3,5 | 1,7 | 2,1 |
| Intervalo de | | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | -1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | -2 | 0 | 0 |
| Confiança | | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 5 | 4 | 5 | 4 | 6 | 6 | 7 | 10 | 8 | 10 | 9 | 9 | 11 | 11 | 10 | 10 | 12 | 7 | 9 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--------|---------------------|-----|-----|------|--------|-----|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 2 | 2 | 1 | 5 | 1 | 6 | 6 | 2 | 2 | 6 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 | 5 | 1 | 3 |
| 2 | fêmea | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 5 | 4 | 1 | 4 | 3 | 4 | 3 | 2 | 5 | 10 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 7 |
| 3 | fêmea | 3 | 1 | 1 | 9 | 1 | 1 | 5 | 3 | 2 | 3 | 5 | 2 | 1 | 6 | 8 | 4 | 2 | 5 | 3 | 7 | 3 | 4 | 1 | 4 |
| 4 | fêmea | 6 | 2 | 1 | 5 | 0 | 3 | 1 | - | 2 | 3 | 2 | 6 | 1 | 5 | 6 | 4 | 2 | 3 | 3 | 5 | 7 | 4 | 7 | 4 |
| 5 | fêmea | 7 | 0 | 1 | 4 | 1 | 2 | 6 | - | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 7 | 1 | 3 | 5 | 3 | 10 | 4 | 3 | 5 | 6 | 6 |
| 6 | fêmea | 5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | - | - | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 6 | 6 | 4 | 8 | 6 | 12 | 12 | 3 | 6 | 6 | 5 |
| 7 | fêmea | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 6 | - | - | 2 | 2 | 2 | 6 | 1 | 2 | 2 | 8 | 3 | 7 | 10 | 5 | 3 | 4 | 4 | 6 |
| 8 | fêmea | 9 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 5 | 4 | 3 | 4 | 4 | 5 | 8 | 11 | 10 | 5 | 5 | 5 |
| 9 | fêmea | 2 | 3 | 2 | 0 | - | 2 | - | - | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 7 | 10 | 8 | 11 | 11 | 3 | 9 | 11 | 5 | 4 | 0 |
| 10 | fêmea | 10 | - | 0 | 4 | - | 2 | - | - | 1 | 1 | 3 | 2 | 4 | 4 | 4 | 2 | 11 | 13 | 2 | 5 | 1 | 8 | - | 1 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 2 | 3 | 5 | 3 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 6 | 4 | 1 | 4 | 4 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 4 | 6 | 4 | 2 | - | - | - | 10 | - | - | - | 4 | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 4,5 | 1,4 | 1,3 | 3,3 | 1,4 | 2,5 | 4,6 | 3,1 | 1,5 | 2,7 | 3,0 | 3,1 | 2,6 | 4,6 | 4,5 | 4,6 | 4,8 | 6,1 | 5,6 | 5,7 | 4,5 | 4,7 | 4,0 | 4,1 |
| Desvio Padrão | | 3,4 | 0,9 | 0,7 | 2,7 | 1,2 | 2,0 | 2,1 | 0,9 | 0,5 | 1,5 | 1,6 | 1,6 | 1,6 | 1,7 | 2,8 | 2,8 | 3,5 | 3,6 | 3,6 | 3,7 | 3,4 | 1,4 | 2,2 | 2,2 |
| Intervalo de | | -2 | 0 | 0 | -2 | -1 | -2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 1 | -1 | -1 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 2 | 0 | 0 |
| Confiança | | 11 | 3 | 3 | 9 | 4 | 6 | 9 | 5 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 8 | 10 | 10 | 12 | 13 | 13 | 13 | 11 | 8 | 8 | 9 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 19 - CONTAGEM DOS EOSINÓFILOS EM % NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR n

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|-----|-----|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|-----|-----|------|--------|-----|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 6 | 4 | 1 | 5 | 3 | 0 | 3 | 0 | 2 | 3 |
| 2 | macho | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 | 6 | 1 | 6 | 0 | 3 | 3 | |
| 3 | macho | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 2 | 5 | 1 | 2 | 4 | 3 | 0 | 1 |
| 4 | macho | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 4 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| 5 | macho | 3 | 2 | 4 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 4 | 0 | 3 | 5 | 1 | 6 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| 6 | macho | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 7 | 1 | 3 | # | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 3 | 2 |
| 7 | macho | 2 | 1 | 2 | 3 | # | 2 | 4 | - | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 4 | 0 | 2 | 2 | 5 | 0 | 6 | 2 | 1 | 1 |
| 8 | macho | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | - | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | macho | 1 | 1 | 4 | 2 | 1 | 2 | 2 | - | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 4 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | macho | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | - | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 5 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 11 | macho | 1 | 2 | * | 2 | 1 | - | 2 | - | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 | 3 | 0 | 4 | 4 |
| 12 | macho | 1 | - | * | 3 | - | - | 1 | - | - | - | 0 | 2 | - | 0 | - | 2 | 1 | 3 | 4 | - | 0 | - | 3 | - |
| 13 | macho | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | 0 | - | - | - | 1 | - |
| | Média | 1,3 | 1,5 | 2,1 | 1,8 | 1,0 | 1,1 | 2,1 | 1,0 | 0,5 | 0,9 | 0,4 | 1,3 | 1,1 | 2,4 | 2,1 | 2,3 | 2,2 | 2,5 | 2,6 | 1,4 | 2,6 | 1,1 | 1,5 | 1,6 |
| | Desvio Padrão | 0,8 | 0,6 | 1,0 | 0,9 | 0,5 | 0,6 | 1,1 | 0,7 | 0,5 | 0,7 | 0,7 | 1,1 | 0,9 | 2,2 | 1,9 | 1,5 | 1,3 | 1,3 | 2,2 | 1,1 | 2,0 | 1,4 | 1,4 | 1,4 |
| | Intervalo de | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 | -2 | -1 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | -2 | -1 | -1 |
| | Confiança | 3 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 2 | 4 | 3 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 7 | 4 | 7 | 4 | 4 | 4 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|-----|-----|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|-----|-----|------|--------|-----|---|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | fêmea | 5 | 1 | 2 | 6 | 0 | 0 | 4 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 2 | 4 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | |
| 2 | fêmea | 1 | 2 | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 4 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | |
| 3 | fêmea | 2 | 4 | 1 | 5 | 2 | 3 | 3 | 2 | # | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 5 | 5 | 4 | 4 | 0 | 1 | 1 | |
| 4 | fêmea | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | - | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 3 | 1 | |
| 5 | fêmea | 0 | 1 | 2 | 4 | 3 | 0 | 3 | - | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 4 | 2 | 4 | 1 | 6 | 2 | 2 | 0 | 2 | 3 | |
| 6 | fêmea | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | # | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | |
| 7 | fêmea | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 4 | 3 | 5 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 | |
| 8 | fêmea | 3 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 | - | - | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| 9 | fêmea | 5 | 2 | 4 | 2 | - | 3 | - | - | 3 | 0 | 1 | 1 | | 5 | 3 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | |
| 10 | fêmea | 9 | - | 0 | 8 | - | 4 | - | - | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 | - | 1 | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 0 | 3 | 1 | 2 | - | - | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - | - | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | Média | 3,1 | 1,7 | 1,7 | 3,5 | 1,7 | 1,4 | 2,3 | 1,9 | 1,2 | 0,6 | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 3,0 | 2,0 | 1,7 | 2,1 | 2,5 | 2,1 | 1,5 | 2,3 | 0,9 | 1,7 | 1,4 | |
| | Desvio Padrão | 2,8 | 1,0 | 1,1 | 2,3 | 1,3 | 1,5 | 1,5 | 0,2 | 1,1 | 0,7 | 1,0 | 0,7 | 1,0 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,0 | 1,5 | 1,9 | 1,4 | 1,3 | 1,0 | 1,1 | 0,8 | |
| | Intervalo de | -2 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 | -1 | 1 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 0 | -1 | -1 | 0 | -1 | -2 | -1 | 0 | -1 | -1 | 0 | |
| | Confiança | 9 | 4 | 4 | 8 | 4 | 4 | 5 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 6 | 5 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 5 | 3 | 4 | 3 | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 20 - Nº DE PLAQUETAS EM 10³ NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|------|------|-----------------------|-----|------|--------|---------------------|-----|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 996 | 562 | 861 | 854 | 633 | 867 | 824 | 969 | 601 | 717 | 721 | 809 | 749 | 990 | 868 | 902 | 847 | 912 | 954 | 822 | 835 | 744 | # | 795 |
| 2 | macho | # | 801 | 887 | 966 | 781 | 770 | # | 1234 | 837 | 613 | 732 | 703 | 715 | 957 | 897 | 900 | 775 | 877 | 787 | 821 | 818 | 768 | 917 | 784 |
| 3 | macho | 858 | # | 836 | 832 | 724 | 934 | 737 | 1148 | 870 | 721 | # | 905 | # | 818 | 901 | 872 | 829 | # | 968 | 871 | 850 | 915 | 891 | 795 |
| 4 | macho | 1102 | 764 | 826 | 911 | 785 | 659 | 563 | 870 | 680 | 817 | 814 | 768 | 786 | 970 | 972 | 916 | 838 | 963 | 894 | 835 | 903 | 821 | 909 | 826 |
| 5 | macho | 719 | 949 | 991 | 872 | 959 | 909 | 845 | 918 | 646 | 863 | 698 | # | 709 | 903 | 986 | 932 | 922 | 887 | 794 | 875 | 692 | 808 | 947 | 822 |
| 6 | macho | 881 | 804 | 954 | 1070 | 841 | 834 | 853 | 856 | 778 | 570 | 715 | 726 | 774 | 946 | 909 | # | 930 | 879 | 966 | 844 | 981 | 796 | 882 | |
| 7 | macho | 1086 | 911 | 882 | 929 | 1008 | 791 | 744 | - | 705 | 918 | 802 | 779 | 685 | 900 | 858 | 966 | 823 | 908 | 895 | 780 | 908 | 913 | 783 | 839 |
| 8 | macho | 869 | 563 | 932 | 1056 | 914 | 722 | 948 | - | 719 | 802 | 725 | 776 | 900 | 924 | 841 | 845 | 891 | 864 | # | 926 | 885 | 912 | 958 | 843 |
| 9 | macho | 798 | 992 | 1006 | 858 | 868 | 792 | 786 | - | 804 | 680 | 789 | 592 | 809 | 912 | 874 | 935 | 891 | 675 | 855 | 906 | 879 | 876 | 833 | 817 |
| 10 | macho | 901 | 853 | 991 | 888 | 744 | 810 | 926 | - | 700 | 792 | 719 | 774 | 768 | 824 | 787 | 858 | 889 | 597 | 872 | 914 | 834 | 823 | 966 | 921 |
| 11 | macho | 923 | 970 | * | 963 | 991 | - | 789 | - | 810 | 505 | 756 | 814 | 888 | 860 | 780 | 875 | 912 | 794 | 823 | 892 | 887 | 872 | 970 | |
| 12 | macho | 874 | - | * | 827 | - | - | 910 | - | - | - | 770 | 796 | - | - | - | 835 | 878 | 955 | 953 | - | - | - | 943 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 679 | - | - | - | - | - | 823 | 897 | - | - | - | - | 911 | - |
| | Média | 910 | 817 | 917 | 919 | 841 | 809 | 811 | 999 | 741 | 727 | 743 | 767 | 778 | 909 | 879 | 894 | 863 | 849 | 881 | 873 | 849 | 858 | 902 | 832 |
| | Desvio Padrão | 114 | 154 | 67 | 81 | 120 | 83 | 108 | 156 | 85 | 127 | 43 | 78 | 72 | 57 | 65 | 41 | 44 | 112 | 60 | 55 | 60 | 71 | 65 | 42 |
| | Intervalo de | 681 | 508 | 782 | 756 | 601 | 643 | 595 | 687 | 571 | 472 | 658 | 612 | 635 | 796 | 750 | 812 | 774 | 625 | 761 | 764 | 728 | 715 | 772 | 748 |
| | Confiança | 1139 | 1126 | 1051 | 1082 | 1080 | 975 | 1028 | 1312 | 910 | 982 | 828 | 923 | 922 | 1023 | 1009 | 976 | 952 | 1073 | 1000 | 983 | 969 | 1000 | 1032 | 917 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|------|-----------------------|------|--------|-----|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|--------|---------------------|-----|-----|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 859 | 1066 | 723 | 955 | 911 | 861 | 1124 | 1076 | # | 885 | 870 | 897 | 743 | 845 | 925 | 994 | 718 | 908 | 764 | 814 | 862 | 772 | 782 | 741 |
| 2 | fêmea | # | 928 | 949 | 980 | 1018 | 996 | 921 | 1204 | 830 | 813 | 688 | 830 | 739 | 818 | 792 | # | 697 | 952 | 871 | 764 | 901 | 711 | 854 | 853 |
| 3 | fêmea | 909 | 1110 | 782 | 849 | 1008 | 770 | 994 | 855 | 894 | 819 | 805 | 710 | 837 | 944 | 840 | 956 | 816 | 802 | 854 | 850 | 810 | 831 | 960 | 896 |
| 4 | fêmea | 878 | 980 | 994 | 1046 | 689 | 745 | 1154 | - | 802 | 795 | 790 | 738 | 750 | 920 | 942 | 904 | 805 | 890 | 987 | 765 | 763 | 827 | 819 | 808 |
| 5 | fêmea | 812 | 875 | 963 | 1068 | 822 | 806 | 936 | - | 867 | 810 | 776 | 820 | 790 | 785 | 881 | 819 | 910 | 912 | 1096 | 906 | 647 | 907 | 799 | 815 |
| 6 | fêmea | 863 | 982 | 997 | 956 | 990 | 833 | - | - | 832 | 778 | 670 | 780 | 578 | 970 | 953 | 679 | 888 | 556 | 903 | 929 | 784 | 882 | 877 | 806 |
| 7 | fêmea | 792 | 1008 | 1034 | 971 | 929 | 750 | - | - | 677 | 719 | 739 | 770 | 710 | 917 | 791 | 760 | 842 | 968 | 852 | 885 | 851 | 942 | 925 | 837 |
| 8 | fêmea | 869 | 980 | 1158 | 974 | 1042 | 799 | - | - | 958 | 930 | 839 | 748 | 1106 | 915 | 955 | 717 | 876 | 975 | 857 | 990 | 803 | 841 | 831 | 744 |
| 9 | fêmea | 914 | 852 | 876 | 913 | - | 918 | - | - | 742 | 837 | 872 | 759 | 1072 | 942 | 854 | 909 | 874 | 722 | 936 | 818 | 959 | 828 | 718 | 838 |
| 10 | fêmea | 800 | - | 996 | - | - | 952 | - | - | 774 | 816 | 868 | 910 | # | 797 | 935 | 804 | 973 | 952 | 849 | 995 | 855 | 727 | - | 819 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 690 | 732 | 880 | 756 | 872 | 860 | 969 | 446 | 954 | 949 | 910 | 743 | 817 | 859 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 732 | 861 | 834 | 857 | - | - | - | 936 | - | - | - | - | 852 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 892 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Média | 855 | 976 | 947 | 968 | 926 | 843 | 1026 | 1045 | 807 | 806 | 805 | 796 | 823 | 883 | 894 | 799 | 850 | 877 | 898 | 860 | 823 | 832 | 841 | 816 |
| | Desvio Padrão | 45 | 83 | 126 | 65 | 119 | 87 | 107 | 177 | 89 | 62 | 74 | 63 | 154 | 64 | 66 | 161 | 87 | 125 | 87 | 89 | 80 | 68 | 74 | 47 |
| | Intervalo de | 766 | 810 | 696 | 838 | 687 | 669 | 811 | 692 | 629 | 681 | 657 | 670 | 514 | 754 | 762 | 477 | 676 | 626 | 724 | 683 | 662 | 696 | 693 | 722 |
| | Confiança | 945 | 1142 | 1198 | 1098 | 1165 | 1017 | 1241 | 1398 | 984 | 930 | 952 | 922 | 1132 | 1012 | 1026 | 1121 | 1025 | 1128 | 1072 | 1037 | 984 | 967 | 988 | 909 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 21 - PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS EM g/d NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) *DEM. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|--------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitonea | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 6,00 | 6,04 | 5,71 | 5,54 | 5,99 | 6,29 | 5,98 | 6,48 | 6,43 | 7,03 | 6,75 | 7,02 | # | 4,97 | 4,40 | 3,85 | 6,52 | 6,42 | 6,32 | 6,70 | 7,20 | 6,35 | 6,82 | 6,58 |
| 2 | macho | 6,56 | 6,28 | 5,74 | 6,16 | 6,71 | 6,57 | # | 6,76 | 7,22 | 6,79 | 6,85 | # | 6,60 | 3,84 | 4,42 | 4,37 | 6,76 | 6,93 | 6,44 | 6,43 | 6,75 | 6,58 | 6,46 | 6,58 |
| 3 | macho | 6,40 | 6,27 | 5,73 | 5,73 | 6,12 | 5,71 | 5,79 | 6,28 | 6,86 | 7,11 | 7,23 | 6,59 | 6,42 | 3,21 | 3,27 | 4,53 | 6,51 | 6,68 | 6,79 | 6,45 | 6,83 | 6,52 | 6,55 | 6,44 |
| 4 | macho | 6,06 | 5,62 | 5,29 | 5,77 | 6,45 | 6,42 | 5,80 | 6,58 | 6,59 | 6,62 | 7,34 | 6,34 | 6,69 | 4,11 | 4,56 | 4,26 | 6,42 | 6,63 | 6,59 | 6,57 | 6,91 | 6,71 | # | 6,72 |
| 5 | macho | 6,23 | 6,20 | 5,73 | 5,80 | 6,30 | 6,02 | 5,74 | 6,67 | 7,03 | 6,75 | 7,21 | 6,51 | 6,46 | 4,31 | 4,14 | 6,65 | 6,82 | 6,93 | 6,77 | 6,41 | 7,12 | 6,69 | 6,35 | # |
| 6 | macho | 6,26 | 6,10 | 5,78 | 5,97 | 6,31 | 5,97 | 5,85 | 5,61 | 7,32 | 6,80 | 7,21 | 6,10 | 6,64 | 6,23 | 3,91 | 4,48 | 7,09 | 6,57 | 6,63 | 6,56 | 7,09 | 7,17 | 6,56 | 7,02 |
| 7 | macho | 6,04 | 5,90 | 5,48 | 5,74 | 6,35 | 6,01 | 5,46 | - | # | 6,51 | 7,59 | 6,64 | 6,95 | 3,67 | 4,74 | 4,38 | 6,39 | 6,18 | 6,69 | 6,70 | 6,85 | 6,91 | 6,55 | 6,84 |
| 8 | macho | # | 6,61 | 5,29 | 5,75 | 6,55 | 6,28 | 5,67 | - | 6,83 | 6,63 | 6,84 | 6,15 | 6,41 | 3,97 | 4,91 | 2,91 | 6,77 | 6,37 | 6,24 | 6,56 | 6,85 | 6,69 | 6,51 | 6,74 |
| 9 | macho | 5,87 | 6,23 | 5,60 | 5,30 | 6,43 | 5,89 | 5,63 | - | 6,75 | 6,59 | 6,75 | 6,05 | 6,41 | 4,41 | 6,37 | 4,67 | 6,85 | 6,21 | 6,46 | 6,66 | 7,21 | 6,68 | 6,48 | 6,58 |
| 10 | macho | 6,40 | 6,31 | 5,29 | 5,36 | 6,17 | 5,69 | 5,26 | - | 6,97 | 6,55 | 6,42 | 6,23 | 6,15 | 4,71 | 6,20 | 5,25 | 6,44 | 7,11 | 6,84 | 6,78 | 6,68 | 6,83 | 6,97 | 6,63 |
| 11 | macho | 6,12 | 5,76 | * | 5,05 | 6,25 | - | 5,33 | - | 6,68 | 5,95 | 6,86 | 6,53 | 6,09 | 4,85 | 6,22 | 5,99 | 6,61 | 6,49 | 6,38 | 6,64 | 6,65 | 6,35 | 6,52 | 6,67 |
| 12 | macho | 5,71 | - | * | 5,40 | - | - | 5,67 | - | - | - | 5,90 | 6,51 | - | 5,51 | - | 6,39 | 6,77 | 6,79 | 6,56 | - | 6,45 | - | 6,55 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 5,94 | - | - | - | - | - | 6,95 | 6,92 | - | - | - | - | 6,32 | - |
| Média | | 6,15 | 6,12 | 5,56 | 5,63 | 6,33 | 6,09 | 5,65 | 6,40 | 6,87 | 6,67 | 6,84 | 6,42 | 6,48 | 4,48 | 4,83 | 4,81 | 6,66 | 6,64 | 6,59 | 6,59 | 6,88 | 6,68 | 6,55 | 6,68 |
| Desvio Padrão | | 0,25 | 0,28 | 0,21 | 0,31 | 0,20 | 0,30 | 0,22 | 0,42 | 0,28 | 0,30 | 0,51 | 0,29 | 0,25 | 0,83 | 1,02 | 1,08 | 0,21 | 0,30 | 0,21 | 0,12 | 0,24 | 0,24 | 0,18 | 0,16 |
| Intervalo de | | 5,65 | 5,56 | 5,15 | 5,01 | 5,92 | 5,49 | 5,21 | 5,56 | 6,32 | 6,06 | 5,82 | 5,85 | 5,97 | 2,81 | 2,79 | 2,65 | 6,23 | 6,04 | 6,16 | 6,34 | 6,41 | 6,20 | 6,19 | 6,36 |
| Confiança | | 6,65 | 6,68 | 5,98 | 6,25 | 6,74 | 6,68 | 6,10 | 7,24 | 7,42 | 7,28 | 7,86 | 7,00 | 6,99 | 6,15 | 6,87 | 6,98 | 7,09 | 7,23 | 7,01 | 6,83 | 7,35 | 7,16 | 6,91 | 7,00 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|--------------------|------|------|------|-----------------------|------|-------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|---|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitonea | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | fêmea | 6,89 | 6,80 | 6,62 | 6,16 | 6,54 | 6,12 | 6,76 | 6,47 | 7,50 | 6,58 | 7,38 | 5,31 | 8,63 | 6,27 | 6,18 | 6,41 | 6,39 | 6,58 | 6,81 | 6,94 | 7,05 | 7,26 | 7,05 | 7,05 | |
| 2 | fêmea | 6,86 | 6,55 | 6,70 | 6,57 | 7,04 | 6,23 | 6,49 | 6,33 | 7,26 | 6,84 | 7,70 | 8,90 | 8,10 | # | 6,51 | 6,56 | 6,74 | 6,76 | 6,70 | 6,67 | 7,16 | 7,10 | 7,48 | # | |
| 3 | fêmea | 6,61 | 6,77 | 6,33 | 6,42 | 6,33 | 6,20 | 6,46 | 6,57 | 6,78 | 6,66 | 8,58 | 8,46 | 8,91 | 6,56 | 6,59 | 6,35 | 6,72 | 6,29 | 7,02 | 6,67 | 6,65 | 7,05 | 7,15 | 6,73 | |
| 4 | fêmea | 6,49 | 6,80 | 6,52 | 6,27 | 6,69 | 6,30 | 6,31 | - | 8,80 | 6,81 | 8,80 | 8,57 | 8,05 | 6,62 | 6,58 | 6,35 | 6,27 | 6,40 | 7,12 | 7,09 | 6,98 | 6,69 | 6,97 | 6,75 | |
| 5 | fêmea | 6,64 | 6,71 | 6,71 | 6,13 | 5,95 | 6,38 | 6,44 | - | 7,89 | 7,50 | 8,14 | 7,88 | 8,70 | 6,24 | 6,42 | 6,22 | 6,61 | 6,98 | 6,77 | 6,22 | 6,96 | 7,25 | 6,80 | 6,45 | |
| 6 | fêmea | 6,53 | 6,69 | 6,40 | 6,45 | 6,81 | 6,37 | - | - | 8,65 | 8,45 | 8,99 | 8,61 | 7,82 | 6,49 | 6,02 | 6,45 | 7,26 | 6,92 | 6,55 | 6,99 | 7,04 | 6,81 | 6,58 | 7,07 | |
| 7 | fêmea | # | 6,39 | 6,70 | 6,46 | 6,32 | 6,30 | - | - | 8,42 | 8,87 | 7,70 | 8,32 | 8,60 | 6,08 | 6,55 | 6,35 | 6,99 | 6,95 | 6,87 | 6,80 | 7,06 | 7,04 | 6,44 | 6,61 | |
| 8 | fêmea | 6,61 | 6,97 | 6,72 | 6,53 | 6,41 | 6,44 | - | - | 8,98 | 8,16 | 8,72 | 8,82 | 7,14 | 6,16 | 6,49 | 6,07 | 7,13 | 6,86 | 6,54 | 6,71 | 6,94 | 7,46 | 6,66 | 6,65 | |
| 9 | fêmea | 6,68 | 6,46 | 6,73 | 6,18 | - | 6,08 | - | - | 8,53 | 8,86 | 5,96 | 8,56 | 6,23 | 6,13 | 5,91 | 6,34 | 6,66 | 6,99 | 7,28 | 6,82 | 6,82 | 6,54 | 6,02 | 6,92 | |
| 10 | fêmea | 6,70 | - | 6,63 | 6,47 | - | 6,31 | - | - | 8,37 | 8,54 | 6,06 | 6,03 | 6,56 | 6,41 | 6,28 | - | 6,87 | 6,78 | 6,27 | 7,13 | 7,08 | 6,90 | - | 6,91 | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 8,56 | 8,31 | 6,41 | 5,95 | 6,43 | 6,20 | 6,18 | 6,39 | 6,82 | 6,33 | 6,58 | 7,05 | 7,02 | 6,52 | - | - | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 8,59 | 6,18 | 5,99 | 6,31 | - | - | - | - | 7,38 | - | - | - | - | 7,01 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | - | 6,18 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 6,67 | 6,68 | 6,61 | 6,36 | 6,51 | 6,27 | 6,49 | 6,46 | 8,16 | 7,85 | 7,55 | 7,62 | 7,62 | 6,32 | 6,34 | 6,35 | 6,77 | 6,77 | 6,77 | 6,83 | 6,98 | 6,97 | 6,79 | 6,79 | |
| Desvio Padrão | | 0,13 | 0,18 | 0,14 | 0,16 | 0,34 | 0,12 | 0,16 | 0,12 | 0,70 | 0,90 | 1,14 | 1,36 | 1,03 | 0,19 | 0,24 | 0,13 | 0,29 | 0,32 | 0,29 | 0,26 | 0,14 | 0,29 | 0,43 | 0,21 | |
| Intervalo de | | 6,40 | 6,31 | 6,32 | 6,04 | 5,84 | 6,04 | 6,16 | 6,22 | 6,75 | 6,04 | 5,26 | 4,89 | 5,56 | 5,93 | 5,86 | 6,09 | 6,18 | 6,13 | 6,19 | 6,30 | 6,70 | 6,39 | 5,93 | 6,38 | |
| Confiança | | 6,94 | 7,05 | 6,89 | 6,69 | 7,19 | 6,50 | 6,82 | 6,70 | 9,57 | 9,66 | 9,84 | 10,34 | 9,68 | 6,70 | 6,81 | 6,61 | 7,36 | 7,41 | 7,36 | 7,35 | 7,26 | 7,55 | 7,66 | 7,21 | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 22 - ALBUMINA SÉRICA EM g/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|--------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|------|-----------------------|--------|------|------|---------------------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitonea | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 3,74 | 3,67 | 3,78 | 3,60 | 3,65 | 4,01 | 3,84 | 4,12 | 3,19 | 3,37 | 3,21 | 3,22 | # | 2,92 | 2,57 | 2,40 | 3,83 | 3,85 | 3,81 | # | 4,00 | 3,40 | 3,68 | 3,64 | |
| 2 | macho | 3,94 | 4,06 | 3,83 | 3,82 | 4,11 | 4,26 | 3,52 | 3,46 | 3,78 | 3,11 | 3,46 | 3,36 | 3,85 | 2,34 | 2,75 | 2,64 | 3,90 | 3,96 | 3,85 | 3,60 | 3,94 | 3,58 | 3,74 | 3,41 | |
| 3 | macho | 3,97 | 4,00 | 3,88 | 3,73 | 3,81 | # | 3,75 | 3,87 | 3,56 | 3,48 | 3,46 | 3,37 | 3,91 | 2,11 | 1,96 | 2,82 | 3,93 | # | 3,96 | 3,70 | 3,97 | 3,51 | 3,77 | 3,65 | |
| 4 | macho | 3,66 | 3,68 | 3,78 | 3,59 | 3,85 | 4,10 | 3,63 | 3,99 | 3,66 | 3,59 | 2,96 | 4,07 | 4,12 | 2,65 | 2,65 | 2,44 | 3,64 | 3,96 | 3,92 | 3,64 | 3,84 | 3,97 | 3,67 | 3,60 | |
| 5 | macho | 3,97 | 3,99 | 3,49 | 3,59 | 4,10 | 3,82 | 3,69 | 3,97 | 3,53 | 4,22 | 3,52 | 4,00 | 3,89 | 2,74 | 2,57 | 3,99 | 3,98 | 4,00 | 3,53 | 3,89 | 3,86 | 3,57 | 3,64 | 3,65 | |
| 6 | macho | 3,74 | 3,55 | 3,70 | 3,85 | 3,96 | 3,71 | 3,80 | 3,08 | 3,63 | 4,29 | 3,47 | 3,84 | 4,02 | 3,92 | 2,71 | 2,33 | # | 3,86 | 3,95 | 3,72 | 4,01 | 4,19 | 3,92 | 3,85 | |
| 7 | macho | 3,74 | 3,85 | 3,66 | 3,78 | 4,03 | 3,68 | 3,47 | - | 3,64 | 3,47 | 3,36 | 4,02 | 4,03 | 2,43 | 3,12 | 2,74 | 3,82 | 3,80 | 3,78 | 3,69 | 3,96 | 3,77 | 3,90 | 3,61 | |
| 8 | macho | 3,98 | 3,76 | 3,72 | 3,81 | 3,90 | 3,91 | 3,82 | - | 3,08 | 3,97 | 3,65 | 3,82 | 4,01 | 2,58 | 3,00 | 1,81 | 3,91 | 3,72 | 3,68 | 3,77 | 3,84 | 3,95 | # | 3,85 | |
| 9 | macho | 3,84 | 3,86 | 3,65 | 3,69 | 3,89 | 3,62 | 3,68 | - | 3,66 | 3,21 | 3,21 | 3,69 | 3,81 | 2,75 | 3,73 | 3,12 | 4,03 | 3,86 | 3,76 | 3,79 | 3,77 | 3,57 | 3,86 | 3,79 | |
| 10 | macho | 4,02 | 3,84 | 3,63 | 3,54 | 3,66 | 3,49 | 3,47 | - | 3,29 | 4,07 | 3,82 | 3,87 | 3,91 | 3,04 | 3,84 | 3,20 | 3,98 | 4,04 | 3,86 | 3,72 | 3,78 | 3,77 | 3,80 | # | |
| 11 | macho | 3,90 | 3,68 | * | 3,58 | 3,98 | - | 3,54 | - | 3,47 | 3,95 | 3,93 | 3,91 | 3,92 | 2,94 | 3,82 | 3,79 | 4,12 | 3,86 | 3,91 | 3,60 | 3,74 | 3,74 | 3,58 | 3,60 | |
| 12 | macho | 3,75 | - | * | 3,60 | - | - | 3,65 | - | - | - | 3,82 | 4,03 | - | 3,19 | - | 3,94 | 3,88 | 3,64 | 3,57 | - | # | - | 3,72 | - | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 3,80 | - | - | - | - | - | - | 3,70 | 3,82 | - | - | - | 3,56 | - | |
| Média | | | 3,85 | 3,81 | 3,71 | 3,68 | 3,90 | 3,84 | 3,66 | 3,75 | 3,50 | 3,70 | 3,51 | 3,77 | 3,95 | 2,80 | 2,97 | 2,94 | 3,91 | 3,85 | 3,80 | 3,71 | 3,88 | 3,73 | 3,74 | 3,67 |
| Desvio Padrão | | | 0,12 | 0,16 | 0,11 | 0,11 | 0,16 | 0,25 | 0,13 | 0,40 | 0,22 | 0,41 | 0,29 | 0,29 | 0,09 | 0,47 | 0,60 | 0,69 | 0,13 | 0,12 | 0,14 | 0,09 | 0,10 | 0,23 | 0,12 | 0,13 |
| Intervalo de | | | 3,61 | 3,49 | 3,49 | 3,46 | 3,59 | 3,35 | 3,39 | 2,95 | 3,06 | 2,88 | 2,94 | 3,18 | 3,76 | 1,87 | 1,77 | 1,55 | 3,66 | 3,61 | 3,53 | 3,53 | 3,69 | 3,26 | 3,50 | 3,40 |
| Confiança | | | 4,10 | 4,13 | 3,94 | 3,90 | 4,21 | 4,34 | 3,92 | 4,54 | 3,94 | 4,53 | 4,09 | 4,35 | 4,14 | 3,73 | 4,18 | 4,32 | 4,16 | 4,10 | 4,07 | 3,89 | 4,08 | 4,20 | 3,97 | 3,93 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|--------------------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|------|-----------------------|--------|------|------|---------------------|------|--------|------|
| | | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitonea | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | # | 4,25 | 4,26 | 4,21 | 3,98 | 4,13 | 4,41 | 3,83 | 3,71 | 3,11 | 4,23 | 3,31 | 3,93 | 4,03 | 3,84 | 4,40 | 3,88 | 4,18 | 3,94 | 4,20 | 4,40 | # | 4,30 | 3,98 | |
| 2 | fêmea | 4,04 | 4,27 | 4,20 | 4,38 | 4,65 | 3,93 | 3,85 | 3,91 | 3,08 | 3,09 | 3,78 | 4,04 | 4,01 | 4,37 | 4,44 | 4,33 | 4,49 | 3,76 | 3,90 | 3,98 | 4,34 | 4,09 | 4,53 | 3,93 | |
| 3 | fêmea | 4,17 | 4,52 | 4,40 | 3,91 | 4,26 | 3,83 | 4,30 | 4,17 | 3,98 | 3,03 | 3,87 | 4,29 | 4,11 | 4,05 | 4,18 | 4,22 | 4,24 | 4,22 | 4,03 | 4,10 | 3,79 | 4,18 | 4,08 | 4,14 | |
| 4 | fêmea | 4,24 | 4,03 | 4,29 | 4,03 | 4,35 | 4,09 | 4,10 | - | 4,20 | 4,12 | 4,38 | 3,88 | 4,44 | 4,23 | 4,54 | 4,11 | 3,96 | 3,86 | 3,97 | 4,19 | 4,19 | 4,10 | 4,32 | 4,06 | |
| 5 | fêmea | 4,27 | 4,21 | 3,94 | 4,06 | 4,04 | 3,93 | 4,09 | - | 4,52 | 3,56 | 4,17 | 4,01 | 4,50 | 4,24 | 4,28 | 4,21 | 4,23 | 4,10 | 4,17 | 4,04 | 4,29 | 4,19 | 4,12 | 3,81 | |
| 6 | fêmea | 4,23 | 3,97 | 4,09 | 4,47 | 4,46 | 3,92 | - | - | 4,39 | 4,32 | 4,59 | 4,47 | 4,26 | 4,16 | 3,81 | # | 4,30 | 4,10 | 4,09 | 4,42 | 4,07 | 4,07 | 4,22 | 3,84 | |
| 7 | fêmea | 4,11 | 3,99 | 4,41 | 4,59 | 3,97 | 4,07 | - | - | 4,69 | 4,31 | 3,95 | 3,37 | 4,36 | 4,06 | 4,40 | 4,03 | 3,74 | 4,04 | # | 3,92 | 4,07 | 4,36 | 3,68 | 4,04 | |
| 8 | fêmea | 4,38 | 4,42 | 4,17 | 4,25 | 4,08 | 3,98 | - | - | 4,88 | 3,90 | 4,40 | 4,63 | 3,58 | 3,99 | 4,23 | 4,01 | 4,34 | 4,10 | 3,88 | 4,17 | 4,27 | 3,90 | 3,73 | 4,08 | |
| 9 | fêmea | 4,47 | 3,94 | 4,26 | 4,05 | - | 4,18 | - | - | 4,25 | 4,51 | 4,01 | 4,45 | 3,96 | 4,13 | 3,89 | 4,09 | 4,14 | 4,41 | 3,80 | 4,27 | 4,50 | 4,15 | 3,63 | 4,10 | |
| 10 | fêmea | 4,33 | - | 4,16 | 4,14 | - | 4,04 | - | - | 4,42 | 4,43 | 4,12 | 4,16 | 3,60 | 4,27 | 4,09 | 4,27 | # | 4,42 | 3,67 | 4,08 | 4,14 | 3,88 | - | 4,32 | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 4,52 | 4,12 | 4,02 | 4,14 | 4,15 | 4,08 | 4,18 | 4,34 | 4,24 | 3,75 | 4,06 | 4,37 | 3,95 | 3,74 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 4,43 | 3,76 | 3,90 | 4,27 | - | - | - | - | 3,35 | - | - | - | 4,07 | - | - | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 4,01 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Média | | | 4,25 | 4,18 | 4,22 | 4,21 | 4,22 | 4,01 | 4,15 | 3,97 | 4,24 | 3,91 | 4,11 | 4,05 | 4,10 | 4,15 | 4,17 | 4,20 | 4,16 | 4,02 | 3,95 | 4,16 | 4,18 | 4,07 | 4,07 | 4,03 |
| Desvio Padrão | | | 0,13 | 0,21 | 0,14 | 0,22 | 0,25 | 0,11 | 0,22 | 0,18 | 0,50 | 0,57 | 0,26 | 0,41 | 0,30 | 0,12 | 0,25 | 0,14 | 0,23 | 0,30 | 0,15 | 0,16 | 0,21 | 0,17 | 0,32 | 0,15 |
| Intervalo de | | | 3,98 | 3,76 | 3,94 | 3,78 | 3,73 | 3,79 | 3,72 | 3,61 | 3,24 | 2,78 | 3,59 | 3,24 | 3,50 | 3,91 | 3,68 | 3,93 | 3,70 | 3,42 | 3,66 | 3,85 | 3,77 | 3,72 | 3,43 | 3,73 |
| Confiança | | | 4,52 | 4,59 | 4,50 | 4,64 | 4,72 | 4,23 | 4,58 | 4,33 | 5,24 | 5,04 | 4,62 | 4,87 | 4,69 | 4,38 | 4,66 | 4,47 | 4,61 | 4,63 | 4,25 | 4,47 | 4,60 | 4,41 | 4,71 | 4,33 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 23 - COLINESTERASE SÉRICA EM U/I NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|---------------------|--|--|--|
| | | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | macho | 257 | 262 | 333 | 217 | 298 | 227 | 113 | 220 | 261 | 312 | 282 | 326 | # | 288 | 194 | 203 | 162 | 85 | 108 | 149 | 153 | 153 | 313 | 162 | | | | |
| 2 | macho | 276 | 357 | 183 | 172 | 256 | 275 | 290 | 83 | 342 | 284 | 298 | 265 | 184 | 235 | 217 | 180 | 80 | 78 | 110 | 225 | 162 | 232 | 164 | 132 | | | | |
| 3 | macho | 220 | 244 | 277 | 187 | 200 | 116 | 202 | 337 | 281 | 314 | 321 | 242 | 115 | 288 | 213 | 118 | 168 | 60 | 145 | 151 | 127 | 139 | 125 | 141 | | | | |
| 4 | macho | 177 | 285 | 266 | 201 | 231 | 290 | 194 | 279 | 291 | 271 | 313 | 174 | 145 | 219 | 150 | 231 | 92 | 85 | 108 | 269 | 154 | 187 | 217 | 128 | | | | |
| 5 | macho | 278 | 199 | 221 | 241 | 264 | 230 | 180 | 161 | 285 | 166 | 262 | 113 | 101 | 181 | 166 | 171 | 238 | # | 107 | 185 | # | 192 | 143 | 177 | | | | |
| 6 | macho | 228 | 179 | 164 | 181 | 177 | 251 | 338 | 134 | 274 | 95 | 289 | 103 | 102 | 216 | 221 | 247 | 166 | 161 | 215 | 123 | 127 | 116 | 159 | 112 | | | | |
| 7 | macho | # | 219 | 301 | 214 | 189 | 193 | 317 | - | 321 | 270 | 312 | 156 | 154 | 175 | 158 | 190 | 168 | 184 | 144 | 170 | 113 | 133 | 161 | 174 | | | | |
| 8 | macho | 252 | # | 120 | 199 | 165 | 297 | 154 | - | 323 | 143 | 287 | 191 | 126 | 184 | 164 | 159 | 120 | 119 | # | 144 | 120 | 148 | 300 | 161 | | | | |
| 9 | macho | 262 | 197 | 162 | 123 | 259 | 219 | 228 | - | 345 | 216 | 263 | 148 | 94 | 172 | 233 | 170 | 205 | 134 | 133 | 256 | 177 | 156 | 192 | 204 | | | | |
| 10 | macho | 195 | 246 | 292 | 132 | 303 | 167 | 350 | - | 241 | 132 | 175 | 220 | 109 | 192 | 201 | 92 | 203 | 103 | 112 | 152 | 150 | 208 | 296 | 172 | | | | |
| 11 | macho | 297 | 317 | * | 307 | 203 | - | 192 | - | 284 | 115 | 163 | 146 | 117 | 218 | 148 | 215 | 117 | 109 | 142 | 154 | 106 | 209 | 176 | 131 | | | | |
| 12 | macho | 182 | - | * | 291 | - | - | 317 | - | - | - | 112 | 303 | - | 248 | - | 241 | 130 | 96 | 89 | - | 215 | - | 165 | - | | | | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 104 | - | - | - | - | - | - | 147 | 157 | - | - | - | 127 | - | | | | |
| Média | | 238,5 | 250,5 | 231,9 | 205,4 | 231,4 | 226,5 | 239,6 | 202,3 | 295,3 | 210,7 | 244,7 | 198,9 | 124,7 | 218,0 | 187,7 | 184,8 | 154,1 | 113,4 | 130,8 | 179,8 | 145,8 | 170,3 | 195,2 | 154,0 | | | | |
| Desvio Padrão | | 41,0 | 56,5 | 71,8 | 55,1 | 47,9 | 56,7 | 79,3 | 94,8 | 33,3 | 82,9 | 77,8 | 72,7 | 28,3 | 40,6 | 31,3 | 47,3 | 47,7 | 36,9 | 33,6 | 48,6 | 31,9 | 37,1 | 66,2 | 27,4 | | | | |
| Intervalo de | | 157 | 137 | 88 | 95 | 136 | 113 | 81 | 13 | 229 | 45 | 89 | 54 | 68 | 137 | 125 | 90 | 59 | 40 | 64 | 83 | 82 | 96 | 63 | 99 | | | | |
| Confiança | | 320 | 364 | 375 | 316 | 327 | 340 | 398 | 392 | 362 | 377 | 400 | 344 | 181 | 299 | 250 | 279 | 250 | 187 | 198 | 277 | 210 | 245 | 328 | 209 | | | | |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|--------|--------|--------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|---------------------|--|--|--|
| | | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | fêmea | # | 1377 | 1461 | 971 | 1097 | 888 | 1747 | 720 | 274 | 289 | 296 | 261 | 263 | 991 | 1195 | 1215 | 788 | 858 | 1002 | 1088 | 812 | 1495 | 1597 | 809 | | | | |
| 2 | fêmea | 1195 | 1293 | 1510 | 1358 | 1790 | 1038 | 793 | 1042 | 278 | 312 | 323 | 311 | 215 | 820 | 808 | 759 | 1559 | 977 | 955 | 738 | 1295 | 1342 | 1756 | 1028 | | | | |
| 3 | fêmea | 1448 | 1024 | 1378 | 1278 | 965 | 1036 | 929 | 1042 | 271 | 342 | 312 | 287 | 302 | 862 | 713 | 1043 | 886 | 1309 | 1130 | 747 | 1000 | 1239 | 911 | 1456 | | | | |
| 4 | fêmea | 1662 | 1220 | 1496 | 1246 | 1614 | 1071 | 1355 | - | 442 | 289 | 278 | 286 | 323 | 782 | 1153 | 527 | 1233 | 741 | 1117 | 1235 | 1329 | 1411 | 1507 | 1569 | | | | |
| 5 | fêmea | 1245 | 1099 | 1040 | 1151 | 1557 | 1116 | 1043 | - | 354 | 313 | 325 | 294 | 412 | 940 | 903 | 671 | 1633 | 1489 | 793 | 844 | 1022 | 1013 | 1346 | 1414 | | | | |
| 6 | fêmea | 1216 | 1688 | 1138 | 1586 | 1462 | 1285 | - | - | 336 | 331 | 306 | 284 | 273 | 801 | 483 | 341 | 1329 | 850 | 1119 | 1148 | 1014 | 1416 | 1370 | 1343 | | | | |
| 7 | fêmea | 1115 | 1002 | 1776 | 1508 | 1251 | 1248 | - | - | 281 | 301 | 288 | 235 | 345 | 543 | 1164 | 1055 | 777 | 894 | 1275 | 946 | 1088 | 1261 | 1383 | # | | | | |
| 8 | fêmea | 1467 | 1195 | 1166 | 1186 | 1436 | 1354 | - | - | 331 | 1195 | 325 | 331 | 196 | 871 | 1031 | 852 | 1162 | 1045 | 951 | 1466 | 954 | 1400 | # | 1554 | | | | |
| 9 | fêmea | 1293 | 1122 | 1195 | 1240 | - | 1195 | - | - | 423 | 1195 | 854 | 312 | 576 | - | 1026 | 1013 | 1407 | 1486 | 748 | 1071 | 1124 | 1081 | 865 | 1393 | | | | |
| 10 | fêmea | 1382 | - | 1489 | 1415 | - | 1031 | - | - | 389 | 298 | 758 | 787 | 307 | 819 | 931 | 1122 | 517 | 1331 | 895 | 1129 | 664 | - | - | 2022 | | | | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 302 | 297 | 631 | 768 | 585 | 713 | 857 | 1301 | 1110 | 1104 | 952 | 1112 | 884 | 1281 | - | - | | | | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 308 | 651 | 1195 | - | - | - | - | - | 664 | - | - | - | 1172 | - | - | | | | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 564 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | | | |
| Média | | 1335,9 | 1224,4 | 1364,9 | 1293,9 | 1396,5 | 1126,2 | 1173,4 | 934,7 | 334,6 | 455,8 | 445,6 | 445,9 | 345,2 | 814,2 | 933,1 | 899,9 | 1127,4 | 1062,3 | 994,3 | 1047,6 | 1016,9 | 1282,8 | 1341,9 | 1398,7 | | | | |
| Desvio Padrão | | 170,1 | 212,0 | 225,5 | 180,0 | 275,4 | 142,0 | 381,9 | 185,9 | 61,3 | 345,6 | 212,7 | 302,9 | 130,5 | 123,7 | 214,9 | 298,8 | 352,5 | 283,0 | 156,2 | 217,1 | 194,9 | 149,9 | 311,5 | 341,6 | | | | |
| Intervalo de | | 996 | 800 | 914 | 934 | 846 | 842 | 410 | 563 | 212 | -235 | 20 | -160 | 84 | 567 | 503 | 302 | 422 | 496 | 682 | 613 | 627 | 983 | 719 | 715 | | | | |
| Confiança | | 1676 | 1648 | 1816 | 1654 | 1947 | 1410 | 1937 | 1306 | 457 | 1147 | 871 | 1052 | 606 | 1062 | 1363 | 1498 | 1832 | 1628 | 1307 | 1482 | 1407 | 1583 | 1965 | 2082 | | | | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 24 - TRIGLICERÍDEOS SÉRICOS EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. laevigata (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|-------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 116 | 36 | 72 | 81 | 58 | 55 | 87 | 153 | 62 | 155 | 85 | 78 | 83 | 68 | 62 | 25 | 85 | 109 | 101 | 137 | 51 | 100 | 61 | 134 |
| 2 | macho | 41 | 111 | 59 | # | 54 | 55 | 34 | 155 | 68 | 154 | # | 123 | 70 | 35 | 32 | 48 | 70 | 86 | 45 | 123 | 110 | 59 | 125 | 78 |
| 3 | macho | 54 | 42 | 89 | 65 | 67 | 105 | 93 | 114 | 73 | 71 | 95 | 84 | 67 | 34 | 33 | 58 | 77 | 45 | 67 | 94 | 66 | 108 | 91 | 124 |
| 4 | macho | 104 | 79 | 87 | 56 | 134 | 93 | 45 | 93 | # | 161 | 97 | # | 87 | 30 | 71 | 39 | 87 | 85 | 62 | 84 | 100 | 68 | 45 | 45 |
| 5 | macho | 84 | 156 | 76 | 42 | 155 | 99 | 34 | 96 | 59 | 97 | 52 | 101 | 81 | 66 | 44 | 46 | 88 | 38 | 78 | 98 | 68 | 43 | 101 | 39 |
| 6 | macho | 59 | 135 | 112 | 46 | 157 | 95 | 35 | 117 | 69 | 39 | 152 | 64 | 53 | 37 | 30 | 42 | 30 | 122 | 54 | 74 | 86 | 59 | 111 | 93 |
| 7 | macho | 39 | 213 | 69 | 98 | 142 | 124 | 35 | - | 84 | 33 | 117 | 53 | # | 39 | 63 | 40 | 90 | 34 | 76 | 118 | 113 | 79 | 84 | 109 |
| 8 | macho | 41 | 90 | 132 | 76 | 108 | 119 | 56 | - | 45 | 83 | 71 | 68 | 74 | 30 | 49 | 24 | # | 120 | 50 | 106 | 138 | 103 | 34 | 56 |
| 9 | macho | 61 | 132 | 41 | 84 | 114 | 39 | 115 | - | 79 | 54 | 70 | 102 | 70 | 66 | 71 | 51 | 64 | 101 | 87 | 97 | # | 64 | 101 | 68 |
| 10 | macho | 112 | 166 | 51 | 55 | 38 | 78 | 52 | - | 91 | 50 | 94 | 73 | 55 | 30 | 90 | 107 | 107 | 148 | 134 | 75 | 71 | 119 | 160 | 87 |
| 11 | macho | 54 | 115 | * | 85 | 104 | - | 57 | - | 52 | 102 | 105 | 56 | 37 | 59 | 166 | 104 | 83 | 154 | 126 | 74 | 44 | 80 | 147 | 67 |
| 12 | macho | 109 | - | * | 79 | - | - | 110 | - | - | - | 40 | 70 | - | 39 | - | 88 | 105 | 145 | 169 | - | 68 | - | 175 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 70 | - | - | - | - | - | - | 143 | 134 | - | - | - | 86 | - |
| Média | | 72,8 | 115,9 | 78,8 | 69,7 | 102,8 | 86,2 | 62,8 | 121,3 | 68,2 | 90,8 | 87,3 | 79,3 | 67,7 | 44,4 | 64,6 | 56,0 | 80,5 | 102,3 | 91,0 | 98,2 | 83,2 | 80,2 | 101,6 | 81,8 |
| Desvio Padrão | | 30,2 | 53,0 | 27,6 | 18,0 | 42,7 | 28,7 | 30,4 | 27,0 | 14,3 | 47,6 | 30,0 | 21,5 | 15,5 | 15,5 | 38,7 | 28,4 | 21,1 | 42,5 | 38,8 | 21,2 | 28,9 | 24,3 | 42,4 | 31,1 |
| Intervalo de | | 12 | 10 | 24 | 34 | 18 | 29 | 2 | 67 | 40 | -4 | 27 | 36 | 37 | 13 | -13 | -1 | 38 | 17 | 13 | 56 | 25 | 32 | 17 | 20 |
| Confiança | | 133 | 222 | 134 | 106 | 188 | 144 | 124 | 175 | 97 | 186 | 147 | 122 | 99 | 75 | 142 | 113 | 123 | 187 | 169 | 141 | 141 | 129 | 186 | 144 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 65 | 53 | 73 | 58 | 56 | 64 | 61 | 51 | 73 | 67 | 33 | 66 | 116 | 39 | 23 | 46 | 72 | 52 | 38 | 33 | 40 | 104 | 94 | 107 |
| 2 | fêmea | 37 | 54 | 60 | 63 | # | 43 | 32 | 40 | 63 | 55 | 134 | # | 118 | 40 | 41 | 32 | 101 | 64 | 32 | 87 | 46 | 46 | 80 | 51 |
| 3 | fêmea | 75 | 34 | 47 | 40 | 31 | 39 | 59 | 34 | 77 | 78 | 115 | 83 | 92 | 66 | 47 | 57 | 62 | 42 | 34 | 55 | 70 | 111 | 56 | 69 |
| 4 | fêmea | 84 | 30 | 50 | 28 | 45 | 37 | 66 | - | 91 | 42 | 96 | 74 | 51 | 52 | 65 | 27 | 84 | 56 | 54 | 52 | 33 | 52 | 112 | 107 |
| 5 | fêmea | 31 | 28 | 54 | 47 | 46 | 32 | 38 | - | 98 | 73 | 80 | 83 | 39 | 74 | 41 | 67 | 35 | 83 | 43 | 27 | 42 | 69 | 48 | 37 |
| 6 | fêmea | 48 | 52 | 28 | 56 | 21 | 46 | - | - | 67 | 111 | 48 | 56 | 28 | 33 | 24 | 24 | 47 | 49 | 64 | 68 | 72 | 83 | 55 | 58 |
| 7 | fêmea | 31 | 43 | 41 | 60 | 42 | 35 | - | - | 90 | 112 | 54 | 24 | 81 | 39 | 63 | 57 | 49 | 75 | 49 | 56 | 31 | 57 | 59 | 71 |
| 8 | fêmea | 31 | 58 | 37 | 60 | 51 | 40 | - | - | 53 | 103 | 21 | 52 | 67 | 50 | 95 | # | 49 | 39 | # | 83 | 56 | 47 | 33 | 40 |
| 9 | fêmea | 59 | 31 | 68 | 36 | - | 111 | - | - | 80 | 55 | 45 | 67 | 40 | # | 72 | 34 | 33 | 56 | 97 | 66 | 51 | 36 | 43 | 73 |
| 10 | fêmea | 90 | - | 62 | 44 | - | 41 | - | - | 43 | 40 | 123 | 74 | 35 | 37 | 43 | 31 | 49 | 61 | 77 | 90 | 58 | 62 | - | 137 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 106 | 54 | 42 | 36 | 41 | 64 | 63 | 38 | 72 | 91 | 46 | 70 | 43 | 39 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 97 | 71 | 75 | 58 | - | - | - | - | 97 | - | - | - | 55 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 55,1 | 42,6 | 52,0 | 49,2 | 41,7 | 48,8 | 51,2 | 41,7 | 76,5 | 73,9 | 71,8 | 62,7 | 63,8 | 49,4 | 52,5 | 41,3 | 59,4 | 63,8 | 53,4 | 62,5 | 49,3 | 63,4 | 64,4 | 75,0 |
| Desvio Padrão | | 22,8 | 12,0 | 14,2 | 12,0 | 12,0 | 23,5 | 15,2 | 8,6 | 19,2 | 26,2 | 37,6 | 19,1 | 31,3 | 14,3 | 21,5 | 14,7 | 21,0 | 18,9 | 20,6 | 20,5 | 13,6 | 24,3 | 25,7 | 32,5 |
| Intervalo de | | 9 | 19 | 24 | 25 | 18 | 2 | 21 | 24 | 38 | 22 | -3 | 25 | 1 | 21 | 9 | 12 | 17 | 26 | 12 | 21 | 22 | 15 | 13 | 10 |
| Confiança | | 101 | 66 | 80 | 73 | 66 | 96 | 82 | 59 | 115 | 126 | 147 | 101 | 126 | 78 | 95 | 71 | 101 | 101 | 95 | 104 | 77 | 112 | 116 | 140 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 25 - COLESTEROL SÉRICO EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 61 | 72 | 73 | 65 | 72 | 60 | 57 | 61 | 64 | 70 | 87 | 46 | 61 | 46 | 39 | 25 | 59 | 60 | 59 | 57 | 54 | 71 | 58 | 81 |
| 2 | macho | 56 | 66 | 70 | 67 | 51 | 62 | 61 | 100 | 71 | 74 | 67 | # | 55 | 35 | 42 | 40 | 67 | 58 | 50 | 64 | 68 | 41 | 64 | 56 |
| 3 | macho | 68 | 78 | 63 | 66 | 51 | 86 | 57 | 68 | 58 | 56 | 67 | 62 | 77 | 23 | 45 | 41 | 59 | 69 | 58 | 73 | 65 | 68 | 77 | 64 |
| 4 | macho | 68 | 58 | 63 | 55 | 62 | 55 | 60 | 48 | 57 | 66 | 58 | 64 | 62 | 45 | 45 | 32 | 57 | 68 | 72 | 58 | 68 | 51 | 67 | 68 |
| 5 | macho | 58 | 60 | 64 | 68 | 58 | 47 | 50 | 63 | 68 | 56 | 72 | 59 | 67 | 34 | 35 | 22 | 59 | 59 | 55 | 62 | 56 | 70 | 68 | 61 |
| 6 | macho | 65 | 48 | 64 | 67 | 63 | 50 | 62 | 74 | 74 | # | 57 | 47 | 50 | 28 | 30 | 37 | 51 | 68 | 45 | 73 | 61 | 83 | 62 | 52 |
| 7 | macho | 54 | 69 | # | 81 | 65 | 67 | # | - | 59 | 56 | 87 | 50 | 63 | 26 | 37 | 33 | 60 | 65 | 79 | 62 | 57 | 54 | 50 | 71 |
| 8 | macho | 72 | 62 | 61 | 74 | 66 | 64 | 69 | - | 81 | 59 | 52 | 59 | 68 | 28 | 39 | 23 | 66 | 61 | 57 | 59 | 57 | 74 | 48 | 59 |
| 9 | macho | 68 | 59 | 59 | 59 | 63 | 54 | 56 | - | 58 | 68 | 57 | 57 | 62 | 36 | 47 | 49 | 72 | 60 | 34 | 66 | # | 59 | 64 | 63 |
| 10 | macho | 86 | 61 | 60 | 53 | # | 78 | 55 | - | 68 | 64 | 61 | 65 | 62 | 38 | 54 | 42 | 51 | 71 | 61 | 64 | 53 | 67 | 63 | 48 |
| 11 | macho | 60 | 61 | * | 54 | 62 | - | 60 | - | 59 | 58 | 61 | 55 | 45 | 41 | - | 65 | 65 | # | 58 | 61 | 70 | 70 | 87 | 64 |
| 12 | macho | 57 | - | * | 62 | - | - | 65 | - | - | - | 48 | 58 | - | 45 | - | 64 | 57 | 58 | 48 | - | 61 | - | 77 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 53 | - | - | - | - | - | - | 66 | 62 | - | - | - | 63 | - |
| Média | | 64,4 | 63,1 | 64,1 | 64,3 | 61,3 | 62,3 | 59,3 | 69,0 | 65,2 | 62,7 | 63,6 | 56,5 | 61,1 | 35,4 | 41,3 | 39,4 | 60,3 | 63,6 | 56,8 | 63,5 | 60,9 | 64,4 | 65,2 | 62,5 |
| Desvio Padrão | | 8,9 | 8,0 | 4,6 | 8,3 | 6,5 | 12,2 | 5,1 | 17,5 | 7,9 | 6,6 | 12,3 | 6,5 | 8,7 | 7,9 | 6,8 | 14,3 | 6,3 | 4,7 | 11,4 | 5,4 | 6,0 | 12,0 | 10,7 | 9,1 |
| Intervalo de | | 47 | 47 | 55 | 48 | 48 | 38 | 49 | 34 | 49 | 49 | 39 | 44 | 44 | 20 | 28 | 11 | 48 | 54 | 34 | 53 | 49 | 40 | 44 | 44 |
| Confiança | | 82 | 79 | 73 | 81 | 74 | 87 | 70 | 104 | 81 | 76 | 88 | 69 | 79 | 51 | 55 | 68 | 73 | 73 | 80 | 74 | 73 | 88 | 87 | 81 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 59 | 59 | 66 | 68 | 55 | 51 | 99 | 70 | 83 | 70 | 80 | 94 | 77 | 70 | 59 | 58 | 59 | # | 83 | 69 | 74 | 56 | 65 | 85 |
| 2 | fêmea | 60 | 68 | 79 | 73 | 67 | 64 | 70 | 71 | 89 | 70 | 89 | 87 | 81 | 60 | 59 | 65 | 75 | 74 | 60 | 66 | 67 | 65 | 58 | 70 |
| 3 | fêmea | 77 | 76 | 63 | 50 | 71 | 55 | 70 | 72 | 77 | 76 | 89 | 103 | 85 | 62 | 62 | 68 | 61 | 67 | 65 | 93 | 65 | 77 | 65 | 85 |
| 4 | fêmea | 70 | 55 | 80 | 65 | 68 | 74 | 81 | - | 90 | 66 | 79 | 81 | 101 | 62 | 64 | 66 | 63 | 50 | 84 | 72 | 65 | 72 | 69 | 66 |
| 5 | fêmea | 61 | 85 | 73 | 77 | 62 | 51 | 64 | - | 88 | 80 | 81 | 74 | # | 63 | 67 | # | 52 | 69 | 67 | 76 | 62 | 75 | 79 | 70 |
| 6 | fêmea | 66 | 53 | 72 | 72 | 72 | 79 | - | - | 89 | 80 | 89 | 105 | 74 | 72 | 68 | 51 | 76 | 71 | 49 | 73 | 75 | 81 | 69 | 62 |
| 7 | fêmea | 64 | 74 | 78 | 88 | 67 | 61 | - | - | 78 | 92 | 92 | 96 | 78 | 56 | 72 | 56 | 69 | 66 | 65 | 67 | 56 | 50 | 69 | 73 |
| 8 | fêmea | 55 | 61 | 66 | 83 | 77 | 57 | - | - | 98 | 89 | 69 | 76 | 87 | 59 | 69 | 68 | 77 | 78 | 58 | 77 | 83 | 79 | 76 | 54 |
| 9 | fêmea | 75 | 55 | 79 | 79 | - | 65 | - | - | 95 | 96 | 62 | 108 | 71 | 59 | 57 | 45 | 65 | 77 | 79 | 73 | 92 | 85 | 73 | 66 |
| 10 | fêmea | 78 | - | 70 | 55 | - | 83 | - | - | 70 | 59 | 92 | 78 | 70 | 63 | 70 | 74 | 64 | 66 | 77 | 81 | 77 | 87 | - | 65 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 83 | 72 | 80 | 93 | 68 | 65 | 53 | 66 | 63 | 79 | 92 | 84 | 62 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 85 | 66 | 71 | 67 | - | - | - | 73 | - | - | - | 102 | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 89 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 66,5 | 65,1 | 72,6 | 71,0 | 67,4 | 64,0 | 76,8 | 71,0 | 85,7 | 78,8 | 80,0 | 87,8 | 80,4 | 63,1 | 64,7 | 60,4 | 66,1 | 68,5 | 69,6 | 76,3 | 72,7 | 74,3 | 69,2 | 69,6 |
| Desvio Padrão | | 8,1 | 11,2 | 6,3 | 11,9 | 6,7 | 11,4 | 13,8 | 1,0 | 8,6 | 11,1 | 10,6 | 13,0 | 10,4 | 5,0 | 5,0 | 9,2 | 7,7 | 7,8 | 11,5 | 9,1 | 10,8 | 14,4 | 6,3 | 9,6 |
| Intervalo de | | 50 | 43 | 60 | 47 | 54 | 41 | 49 | 69 | 68 | 57 | 59 | 62 | 60 | 53 | 55 | 42 | 51 | 53 | 47 | 58 | 51 | 45 | 57 | 50 |
| Confiança | | 83 | 88 | 85 | 95 | 81 | 87 | 104 | 73 | 103 | 101 | 101 | 114 | 101 | 73 | 75 | 79 | 82 | 84 | 93 | 95 | 94 | 103 | 82 | 89 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 26 - HDL-COLESTEROL SÉRICO EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 55 | 66 | 60 | 55 | 57 | 53 | 49 | 58 | 58 | 64 | 56 | 48 | 34 | 40 | 32 | 23 | 43 | 41 | 44 | 43 | 45 | 51 | 51 | 63 |
| 2 | macho | 52 | 57 | 60 | 55 | 52 | 57 | 52 | 74 | 52 | 42 | 58 | # | 47 | 31 | 37 | 34 | 53 | 47 | 41 | 51 | 55 | 38 | 47 | 41 |
| 3 | macho | 61 | 65 | 54 | 56 | 48 | 63 | 47 | 67 | 49 | 43 | 50 | 56 | 58 | 22 | 39 | 36 | 46 | 51 | 46 | 56 | 51 | 52 | 58 | 46 |
| 4 | macho | 54 | 44 | 51 | 48 | 56 | 59 | 54 | 50 | 36 | 43 | 48 | 49 | 50 | 38 | 33 | 28 | 43 | 51 | 56 | 49 | 54 | 42 | 48 | 54 |
| 5 | macho | 55 | 52 | 53 | 61 | 52 | 47 | 42 | 60 | 45 | 47 | 38 | 48 | 50 | 30 | 32 | 20 | 46 | 50 | 41 | 49 | 51 | 57 | 57 | 48 |
| 6 | macho | 57 | 46 | 54 | 62 | 60 | 48 | 57 | 58 | 31 | 70 | 45 | 40 | 41 | 25 | 27 | 32 | 43 | 49 | 37 | 55 | 49 | 61 | 49 | 40 |
| 7 | macho | 50 | 56 | # | 66 | 60 | 61 | 39 | - | 44 | 46 | 41 | 41 | 52 | 23 | 31 | 30 | 45 | 50 | 58 | 47 | 45 | 43 | 40 | 55 |
| 8 | macho | 66 | 60 | 49 | 64 | 59 | 56 | 61 | - | 63 | 48 | 42 | 49 | 52 | 22 | 33 | 20 | 49 | 47 | 43 | 47 | 47 | 58 | 36 | 50 |
| 9 | macho | 56 | 55 | 52 | 52 | 56 | 49 | 48 | - | 46 | 55 | 52 | 42 | 53 | 32 | 38 | 42 | # | 50 | 29 | 54 | 66 | 45 | 48 | 47 |
| 10 | macho | # | 51 | 54 | 47 | # | 69 | 52 | - | 60 | 52 | 50 | 55 | 54 | 35 | 43 | 36 | 44 | 53 | 45 | 53 | 42 | 52 | 47 | 37 |
| 11 | macho | 55 | 58 | * | 47 | 57 | - | 48 | - | 49 | 46 | 46 | 48 | 41 | 35 | 46 | 47 | 53 | 36 | 49 | 49 | 58 | 55 | 58 | 48 |
| 12 | macho | 49 | - | * | 52 | - | - | 58 | - | - | - | 40 | 49 | - | 31 | - | 49 | 44 | 42 | 34 | - | 49 | - | 55 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 43 | - | - | - | - | - | - | 52 | 46 | - | - | - | 51 | - |
| Média | | 55,5 | 55,5 | 54,1 | 55,4 | 55,7 | 56,2 | 50,6 | 61,2 | 48,5 | 50,5 | 46,8 | 47,7 | 48,4 | 30,3 | 35,5 | 33,1 | 46,3 | 47,6 | 43,8 | 50,3 | 51,0 | 50,4 | 49,6 | 48,1 |
| Desvio Padrão | | 4,8 | 7,0 | 3,7 | 6,6 | 3,9 | 7,1 | 6,4 | 8,3 | 9,7 | 9,1 | 6,2 | 5,1 | 7,0 | 6,2 | 5,6 | 9,7 | 3,8 | 5,0 | 8,0 | 4,0 | 6,6 | 7,4 | 6,6 | 7,4 |
| Intervalo de | | 46 | 42 | 47 | 42 | 48 | 42 | 38 | 45 | 29 | 32 | 34 | 37 | 34 | 18 | 24 | 14 | 39 | 38 | 28 | 42 | 38 | 36 | 36 | 33 |
| Confiança | | 65 | 69 | 62 | 69 | 64 | 70 | 63 | 78 | 68 | 69 | 59 | 58 | 62 | 43 | 47 | 52 | 54 | 58 | 60 | 58 | 64 | 65 | 63 | 63 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 52 | 52 | 57 | 58 | 50 | 46 | 82 | 61 | 66 | 59 | 70 | 84 | 54 | 62 | 49 | 49 | 52 | 62 | 68 | 62 | 65 | 48 | 55 | 72 |
| 2 | fêmea | 52 | 62 | 69 | 64 | 58 | 61 | 64 | 61 | 69 | 63 | 51 | 39 | 47 | 52 | 53 | 59 | 66 | 61 | 53 | 58 | 62 | 55 | 48 | 61 |
| 3 | fêmea | 65 | 66 | 57 | 48 | 65 | 49 | 65 | 64 | 70 | 65 | 51 | 71 | 60 | 52 | 55 | 54 | 58 | 56 | 69 | 58 | 61 | 61 | 70 | 70 |
| 4 | fêmea | 63 | 49 | 72 | 57 | 61 | 70 | 70 | - | 49 | 59 | 48 | 47 | 59 | 56 | 56 | 54 | 57 | 45 | 68 | 55 | 58 | 62 | 55 | 59 |
| 5 | fêmea | 53 | # | 64 | 68 | 54 | 49 | 58 | - | 53 | 43 | 62 | 57 | 60 | 52 | 54 | 71 | 43 | 54 | 58 | 69 | 51 | 65 | 66 | 62 |
| 6 | fêmea | 62 | 50 | 67 | 62 | 67 | 69 | - | - | 41 | 58 | 67 | 65 | 53 | 58 | 57 | 42 | 61 | 58 | 45 | 62 | 64 | 67 | 60 | 54 |
| 7 | fêmea | 56 | 64 | 68 | 80 | 60 | 57 | - | - | 54 | 54 | 53 | 57 | 54 | 47 | 59 | # | 51 | 55 | 54 | 59 | 50 | 46 | 60 | 63 |
| 8 | fêmea | 52 | 57 | 61 | 70 | 65 | 50 | - | - | 69 | 58 | 42 | 41 | 73 | 50 | 54 | 52 | 67 | 71 | 49 | 66 | 70 | 69 | 66 | 50 |
| 9 | fêmea | 69 | 52 | 69 | 67 | - | 54 | - | - | 46 | 66 | 54 | 55 | 64 | 48 | 47 | 37 | 56 | 66 | 62 | 63 | 76 | 73 | 61 | 57 |
| 10 | fêmea | 66 | - | 58 | 49 | - | 72 | - | - | 54 | # | 75 | 67 | 61 | 49 | 55 | 61 | 48 | 54 | 64 | 66 | 69 | 71 | - | 52 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 46 | 60 | 62 | 69 | 76 | 56 | 54 | 44 | 55 | 55 | 66 | 74 | 72 | 52 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 47 | 57 | 61 | 57 | - | - | - | - | 60 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 77 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 59,0 | 56,5 | 64,2 | 62,3 | 60,0 | 57,7 | 67,8 | 62,0 | 56,1 | 57,5 | 57,7 | 59,4 | 59,8 | 52,9 | 53,9 | 52,3 | 55,8 | 58,1 | 58,5 | 63,9 | 63,2 | 60,8 | 59,1 | 60,0 |
| Desvio Padrão | | 6,7 | 6,7 | 5,6 | 9,8 | 5,9 | 9,8 | 9,0 | 1,7 | 10,6 | 7,1 | 9,7 | 13,0 | 8,2 | 4,6 | 3,4 | 10,0 | 7,3 | 6,6 | 7,8 | 5,6 | 8,4 | 9,3 | 5,7 | 7,2 |
| Intervalo de | | 46 | 43 | 53 | 43 | 48 | 38 | 50 | 59 | 35 | 43 | 38 | 33 | 43 | 44 | 47 | 32 | 41 | 45 | 43 | 53 | 46 | 42 | 48 | 46 |
| Confiança | | 72 | 70 | 75 | 82 | 72 | 77 | 86 | 65 | 77 | 72 | 77 | 85 | 76 | 62 | 61 | 72 | 70 | 71 | 74 | 75 | 80 | 79 | 71 | 74 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 27 - BILIRRUBINA TOTAL SÉRICA EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. laevigata (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 0,04 | 0,06 | 0,06 | 0,02 | 0,05 | 0,06 | 0,01 | 0,07 | 0,56 | 0,43 | 0,42 | 0,42 | # | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,09 | 0,08 | 0,12 | 0,13 | 0,13 | 0,09 | 0,10 | 0,06 |
| 2 | macho | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,01 | 0,10 | 0,09 | 0,07 | 0,08 | 0,50 | 0,43 | 0,50 | 0,40 | 0,10 | 0,03 | 0,02 | 0,04 | 0,08 | 0,11 | 0,14 | 0,07 | 0,14 | 0,04 | 0,07 | 0,07 |
| 3 | macho | 0,08 | 0,06 | 0,07 | 0,03 | 0,07 | 0,08 | 0,07 | 0,06 | 0,50 | 0,46 | 0,52 | 0,31 | 0,07 | 0,02 | 0,04 | 0,04 | # | 0,11 | 0,09 | 0,11 | 0,14 | 0,05 | 0,07 | 0,07 |
| 4 | macho | 0,07 | 0,07 | 0,09 | 0,02 | 0,05 | 0,10 | 0,05 | 0,08 | 0,42 | 0,35 | 0,47 | 0,08 | 0,22 | 0,04 | 0,03 | 0,02 | 0,09 | 0,12 | 0,10 | 0,07 | 0,12 | 0,09 | 0,13 | 0,09 |
| 5 | macho | # | 0,05 | 0,01 | 0,05 | 0,09 | 0,06 | 0,03 | 0,07 | 0,51 | 0,15 | 0,48 | 0,18 | 0,11 | 0,03 | 0,06 | 0,04 | 0,12 | 0,12 | 0,09 | 0,04 | 0,06 | 0,12 | 0,11 | 0,11 |
| 6 | macho | 0,05 | 0,05 | 0,01 | 0,05 | 0,09 | 0,06 | 0,05 | 0,04 | 0,41 | 0,20 | 0,37 | 0,09 | 0,12 | 0,03 | 0,04 | 0,02 | 0,10 | 0,11 | 0,11 | 0,08 | 0,10 | 0,17 | 0,12 | 0,14 |
| 7 | macho | 0,06 | 0,05 | 0,02 | 0,05 | 0,06 | 0,08 | 0,04 | - | 0,40 | 0,08 | 0,44 | 0,12 | 0,09 | 0,04 | 0,05 | 0,02 | 0,10 | 0,11 | 0,12 | 0,09 | 0,12 | 0,11 | 0,11 | 0,10 |
| 8 | macho | 0,09 | 0,06 | 0,03 | 0,04 | 0,06 | 0,07 | 0,04 | - | 0,42 | 0,13 | 0,38 | 0,11 | 0,11 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,11 | 0,06 | 0,12 | 0,08 | 0,09 | 0,13 | 0,09 | 0,10 |
| 9 | macho | 0,05 | 0,03 | 0,05 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | - | 0,38 | 0,15 | 0,77 | 0,11 | 0,10 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 0,12 | 0,11 | 0,08 | 0,12 | 0,11 | 0,08 | 0,09 | 0,09 |
| 10 | macho | 0,04 | 0,05 | 0,04 | 0,06 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | - | 0,34 | 0,13 | 0,11 | 0,13 | 0,13 | 0,05 | 0,03 | 0,02 | 0,08 | 0,10 | 0,08 | 0,07 | 0,08 | 0,10 | 0,09 | 0,10 |
| 11 | macho | 0,06 | 0,06 | * | 0,04 | 0,08 | - | 0,07 | - | 0,39 | 0,19 | 0,10 | 0,14 | 0,15 | 0,06 | 0,04 | 0,04 | 0,08 | 0,07 | 0,07 | 0,08 | 0,13 | 0,10 | 0,11 | 0,10 |
| 12 | macho | 0,03 | - | * | 0,04 | - | - | 0,03 | - | - | 0,09 | 0,14 | - | - | - | 0,05 | 0,10 | 0,07 | 0,07 | - | 0,09 | - | 0,09 | - | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 0,12 | - | - | - | - | - | 0,07 | 0,09 | - | - | - | 0,10 | - | - |
| | Média | 0,06 | 0,06 | 0,04 | 0,04 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,07 | 0,44 | 0,25 | 0,37 | 0,19 | 0,12 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,10 | 0,10 | 0,10 | 0,09 | 0,11 | 0,10 | 0,10 | 0,09 |
| | Desvio Padrão | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,07 | 0,14 | 0,21 | 0,12 | 0,04 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,02 | 0,02 |
| | Intervalo de | 0,02 | 0,03 | -0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,04 | 0,30 | -0,04 | -0,05 | -0,06 | 0,04 | 0,00 | 0,01 | 0,01 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,06 | 0,03 | 0,06 | 0,05 |
| | Confiança | 0,09 | 0,08 | 0,10 | 0,07 | 0,11 | 0,11 | 0,08 | 0,10 | 0,57 | 0,53 | 0,78 | 0,43 | 0,20 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,13 | 0,14 | 0,14 | 0,14 | 0,16 | 0,17 | 0,13 | 0,14 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|------|-----------------------|-------|------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 0,06 | 0,02 | 0,02 | 0,07 | 0,05 | 0,04 | 0,08 | 0,01 | 0,32 | 0,36 | 0,38 | 0,36 | 0,32 | 0,07 | 0,05 | 0,08 | 0,12 | 0,10 | 0,12 | 0,13 | 0,11 | 0,12 | 0,14 | 0,15 |
| 2 | fêmea | 0,05 | 0,03 | 0,00 | 0,06 | 0,00 | 0,03 | 0,06 | 0,06 | 0,39 | 0,41 | 0,33 | 0,38 | 0,32 | 0,02 | 0,09 | 0,07 | 0,18 | 0,08 | 0,09 | 0,11 | 0,11 | 0,14 | 0,11 | 0,12 |
| 3 | fêmea | 0,04 | 0,01 | 0,02 | 0,08 | 0,04 | 0,02 | 0,09 | 0,03 | 0,38 | 0,42 | 0,42 | 0,30 | 0,30 | 0,05 | 0,08 | 0,05 | 0,07 | 0,05 | 0,11 | 0,11 | 0,06 | 0,15 | 0,15 | 0,16 |
| 4 | fêmea | 0,07 | 0,02 | 0,00 | 0,09 | 0,02 | 0,03 | 0,08 | - | 0,32 | 0,34 | 0,35 | 0,38 | 0,41 | 0,07 | 0,08 | 0,00 | 0,08 | 0,09 | 0,09 | 0,15 | 0,12 | 0,14 | 0,16 | 0,11 |
| 5 | fêmea | 0,07 | 0,00 | 0,01 | 0,09 | 0,01 | 0,02 | 0,08 | - | 0,34 | 0,34 | 0,40 | 0,37 | 0,36 | 0,00 | 0,04 | 0,03 | 0,10 | 0,11 | 0,10 | 0,14 | 0,14 | 0,11 | 0,11 | 0,11 |
| 6 | fêmea | 0,07 | 0,01 | 0,02 | 0,11 | 0,04 | 0,02 | - | - | 0,41 | 0,40 | 0,40 | 0,39 | 0,36 | 0,04 | 0,06 | 0,02 | 0,15 | 0,13 | 0,10 | 0,18 | 0,12 | 0,09 | 0,11 | 0,12 |
| 7 | fêmea | 0,09 | 0,02 | 0,02 | 0,10 | 0,02 | 0,00 | - | - | 0,41 | 0,39 | 0,34 | 0,39 | 0,32 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,10 | 0,13 | 0,14 | 0,10 | 0,12 | 0,16 | 0,13 | 0,14 |
| 8 | fêmea | 0,08 | 0,03 | 0,01 | 0,09 | 0,01 | 0,02 | - | - | 0,38 | 0,38 | 0,34 | 0,44 | 0,17 | 0,02 | 0,00 | 0,01 | 0,15 | 0,08 | 0,09 | 0,12 | 0,11 | 0,12 | 0,09 | 0,09 |
| 9 | fêmea | 0,09 | 0,02 | 0,02 | 0,08 | - | 0,11 | - | - | 0,39 | 0,42 | 0,08 | 0,42 | 0,10 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,11 | 0,10 | 0,07 | 0,11 | 0,14 | 0,11 | 0,10 | 0,09 |
| 10 | fêmea | 0,07 | - | 0,03 | 0,10 | - | 0,11 | - | - | 0,41 | 0,48 | 0,07 | 0,11 | 0,08 | 0,03 | 0,02 | 0,05 | 0,10 | 0,11 | 0,08 | 0,09 | 0,17 | 0,15 | - | 0,12 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 0,34 | 0,44 | 0,12 | 0,11 | 0,10 | 0,02 | 0,01 | 0,06 | 0,13 | 0,08 | 0,13 | 0,14 | 0,10 | 0,08 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 0,36 | 0,06 | 0,09 | 0,12 | - | - | - | 0,08 | - | - | - | 0,11 | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 0,10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Média | 0,07 | 0,02 | 0,02 | 0,09 | 0,02 | 0,04 | 0,08 | 0,03 | 0,37 | 0,40 | 0,27 | 0,31 | 0,25 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,12 | 0,10 | 0,10 | 0,13 | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,12 |
| | Desvio Padrão | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,04 | 0,01 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,14 | 0,13 | 0,12 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| | Intervalo de | 0,04 | 0,00 | 0,00 | 0,06 | -0,01 | -0,04 | 0,06 | -0,02 | 0,30 | 0,31 | -0,02 | 0,05 | 0,00 | -0,02 | -0,03 | -0,02 | 0,05 | 0,05 | 0,06 | 0,07 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,07 |
| | Confiança | 0,10 | 0,04 | 0,03 | 0,12 | 0,06 | 0,12 | 0,10 | 0,08 | 0,44 | 0,48 | 0,56 | 0,57 | 0,49 | 0,08 | 0,11 | 0,09 | 0,18 | 0,14 | 0,14 | 0,18 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 28 - FOSFATASE ALCALINA EM U/l NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|---------------------|---|--|--|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | macho | 509 | 279 | 453 | 507 | 524 | 535 | 632 | 663 | 165 | 266 | 213 | 195 | 280 | 243 | 244 | 359 | 381 | 299 | 383 | # | 377 | 376 | 410 | 211 | | | |
| 2 | macho | # | 564 | 836 | 643 | 520 | 630 | 508 | 874 | 164 | 234 | 164 | 206 | 435 | 289 | 342 | 277 | 396 | 409 | 523 | 353 | 393 | 281 | 259 | 288 | | | |
| 3 | macho | 472 | 409 | 467 | 609 | 698 | 565 | 541 | 367 | 208 | 230 | 227 | 130 | 291 | 305 | 293 | 265 | # | 335 | 469 | 365 | 436 | 230 | 322 | 276 | | | |
| 4 | macho | 459 | 451 | 559 | 491 | 670 | 372 | 548 | 591 | 257 | 237 | 244 | 351 | 371 | 294 | 415 | 222 | 346 | 328 | 456 | 449 | 257 | # | 419 | 382 | | | |
| 5 | macho | 451 | 503 | 486 | 508 | 575 | 369 | 679 | 491 | 117 | 465 | 294 | 524 | 365 | 436 | 277 | 310 | 422 | 281 | 334 | 351 | 442 | 246 | 204 | 298 | | | |
| 6 | macho | 534 | 452 | 759 | 618 | 460 | 416 | 490 | 479 | 195 | 194 | 247 | 386 | 412 | 165 | 280 | 453 | 443 | 414 | # | 389 | # | 244 | 356 | 284 | | | |
| 7 | macho | 576 | 478 | 418 | # | 514 | 406 | 728 | - | 310 | 289 | 266 | 561 | 415 | 286 | 543 | 325 | 381 | 396 | 386 | 254 | 293 | 376 | 321 | 386 | | | |
| 8 | macho | 665 | 313 | 628 | 462 | 613 | 484 | 593 | - | 208 | 506 | 239 | 429 | 336 | 365 | 443 | 439 | 365 | 246 | 403 | 235 | 363 | 316 | 334 | 370 | | | |
| 9 | macho | 489 | 549 | 453 | 791 | 545 | 540 | 675 | - | 182 | 369 | 187 | 366 | 329 | 242 | 375 | 456 | 467 | 298 | 380 | 177 | 231 | 401 | 353 | 435 | | | |
| 10 | macho | 629 | 511 | 577 | 773 | 648 | 499 | 661 | - | 228 | 385 | 497 | 509 | 334 | 501 | 370 | 420 | 415 | 352 | 381 | 368 | 259 | 314 | 279 | 319 | | | |
| 11 | macho | 524 | 360 | * | 617 | 558 | - | 707 | - | 102 | 326 | 341 | 357 | - | 477 | 523 | 492 | 421 | 434 | 468 | 239 | 272 | 254 | 199 | 237 | | | |
| 12 | macho | 609 | - | * | 469 | - | - | - | - | - | 506 | 383 | - | 505 | - | 470 | 390 | 392 | 312 | - | 284 | - | 289 | - | - | | | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | | |
| Média | | 537,9 | 442,6 | 563,6 | 589,8 | 575,0 | 481,6 | 614,7 | 577,5 | 194,2 | 318,3 | 291,5 | 366,4 | 356,8 | 342,3 | 373,2 | 374,0 | 402,5 | 340,2 | 411,7 | 318,0 | 327,9 | 303,8 | 310,4 | 316,9 | | | |
| Desvio Padrão | | 72,5 | 93,4 | 140,5 | 115,3 | 74,0 | 88,4 | 83,0 | 177,1 | 59,4 | 102,2 | 108,4 | 134,5 | 52,5 | 112,9 | 100,0 | 92,2 | 35,2 | 65,3 | 61,3 | 85,8 | 76,2 | 62,8 | 67,5 | 68,8 | | | |
| Intervalo de | | 393 | 256 | 283 | 359 | 427 | 305 | 449 | 223 | 75 | 114 | 75 | 97 | 252 | 117 | 173 | 190 | 332 | 210 | 289 | 146 | 176 | 178 | 175 | 179 | | | |
| Confiança | | 683 | 630 | 845 | 820 | 723 | 658 | 781 | 932 | 313 | 523 | 508 | 635 | 462 | 568 | 573 | 558 | 473 | 471 | 534 | 490 | 480 | 429 | 445 | 455 | | | |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|---------------------|---|--|--|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | |
| 1 | fêmea | 316 | 390 | 350 | 496 | 438 | 437 | 513 | 399 | 147 | 159 | 167 | 190 | 220 | 251 | 379 | 292 | 348 | 412 | 226 | 549 | 281 | 283 | 203 | 260 | | | |
| 2 | fêmea | 411 | 413 | 293 | 456 | 351 | 323 | 318 | 305 | 159 | 194 | 167 | 164 | 201 | 422 | 252 | 267 | 289 | 351 | 379 | 325 | 259 | 268 | 194 | 234 | | | |
| 3 | fêmea | 334 | 476 | # | 536 | 449 | 531 | 669 | 459 | 171 | 191 | 126 | 250 | 198 | 242 | 318 | 243 | 311 | 359 | 282 | 213 | 287 | 235 | 208 | 163 | | | |
| 4 | fêmea | 318 | 497 | 430 | 446 | 489 | 337 | 564 | - | 152 | 158 | 244 | 224 | 131 | 244 | 210 | 351 | 368 | 274 | 338 | 343 | 251 | 236 | 196 | 160 | | | |
| 5 | fêmea | 434 | 403 | 365 | 493 | 253 | 514 | 473 | - | # | 239 | 239 | 202 | 184 | 225 | 315 | 237 | 246 | 242 | 351 | 513 | 248 | 222 | 188 | 112 | | | |
| 6 | fêmea | 387 | 502 | 291 | 527 | 392 | 386 | - | - | 161 | 225 | 123 | 121 | 166 | 361 | 328 | 371 | 277 | 300 | 238 | 462 | # | 194 | 156 | 187 | | | |
| 7 | fêmea | 433 | 392 | 336 | # | 302 | 427 | - | - | 172 | 149 | 199 | 209 | 183 | 386 | 273 | 254 | 190 | 225 | 514 | 295 | 183 | 306 | 183 | 144 | | | |
| 8 | fêmea | 321 | 406 | 351 | 532 | 260 | 634 | - | - | 134 | 195 | 193 | 147 | 416 | 219 | 186 | 208 | 425 | 334 | 476 | 163 | 283 | 201 | 120 | 141 | | | |
| 9 | fêmea | 361 | - | 431 | 580 | - | 405 | - | - | 152 | 177 | 260 | 157 | 247 | 226 | 316 | 217 | 422 | 386 | 358 | 291 | 167 | 171 | 123 | 255 | | | |
| 10 | fêmea | 422 | - | 381 | 483 | - | 534 | - | - | 176 | 143 | 328 | 266 | 292 | 212 | 348 | 322 | 336 | 375 | 284 | 251 | 257 | 188 | - | 199 | | | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 216 | 170 | # | 355 | # | 219 | 256 | 268 | 206 | 296 | 231 | 255 | 160 | 261 | - | - | | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 204 | 308 | 300 | 310 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 182 | - | - | | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | | |
| Média | | 373,7 | 434,9 | 358,7 | 505,4 | 366,8 | 452,8 | 507,4 | 387,7 | 164,0 | 183,7 | 214,0 | 215,4 | 231,6 | 273,4 | 289,2 | 275,5 | 310,7 | 323,1 | 334,3 | 332,7 | 237,6 | 228,9 | 174,6 | 185,5 | | | |
| Desvio Padrão | | 49,4 | 48,2 | 50,5 | 42,4 | 89,6 | 98,4 | 128,8 | 77,6 | 22,3 | 29,9 | 68,3 | 68,1 | 80,8 | 76,9 | 59,1 | 53,3 | 78,8 | 60,5 | 96,0 | 124,6 | 48,9 | 43,5 | 33,5 | 50,7 | | | |
| Intervalo de | | 275 | 339 | 258 | 421 | 188 | 256 | 250 | 232 | 119 | 124 | 77 | 79 | 70 | 120 | 171 | 169 | 153 | 202 | 142 | 84 | 140 | 142 | 107 | 84 | | | |
| Confiança | | 473 | 531 | 460 | 590 | 546 | 650 | 765 | 543 | 209 | 243 | 351 | 352 | 393 | 427 | 407 | 382 | 468 | 444 | 526 | 582 | 335 | 316 | 242 | 287 | | | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 29 - AST SÉRICA EM U/I NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|---------------------|------|--------|-----------------------|-------|--------|---------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 155 | 93 | 216 | 110 | 131 | 119 | 134 | 118 | 104 | 160 | 119 | # | 143 | 100 | 101 | 87 | 192 | 153 | 132 | 110 | 122 | 129 | 147 | 146 |
| 2 | macho | 130 | 88 | 170 | 172 | 132 | 129 | 191 | 97 | 161 | 144 | 157 | 120 | 133 | 98 | 88 | 99 | 132 | 137 | 143 | 119 | 135 | # | 130 | 111 |
| 3 | macho | 114 | 94 | 198 | 163 | 105 | 126 | 132 | 108 | 156 | 121 | 168 | 123 | # | 82 | 65 | 81 | 101 | # | 140 | 96 | 107 | 114 | 164 | 114 |
| 4 | macho | 148 | 87 | 102 | 181 | 156 | 104 | 198 | 107 | 120 | 151 | 144 | 117 | 170 | 101 | 88 | 70 | 108 | 148 | 106 | 149 | 88 | 125 | 116 | 135 |
| 5 | macho | 93 | 137 | 156 | 130 | 134 | 114 | 147 | 131 | 149 | 135 | 98 | 93 | 115 | 83 | 89 | 60 | 126 | 97 | 120 | 119 | 128 | 106 | 104 | 95 |
| 6 | macho | 103 | 124 | 141 | 171 | 101 | 94 | 170 | 100 | 115 | 89 | 104 | 99 | 114 | 57 | 65 | 82 | 88 | 91 | 109 | 122 | 121 | 106 | 122 | 96 |
| 7 | macho | 92 | 107 | 134 | 118 | 127 | 94 | 122 | - | 167 | 107 | 138 | 114 | 112 | 94 | 57 | 77 | 84 | 79 | 98 | 73 | 125 | 100 | 110 | 120 |
| 8 | macho | 107 | 118 | 130 | 121 | 133 | 95 | 137 | - | 123 | 113 | 119 | 116 | 127 | 82 | 56 | 53 | 132 | 101 | 113 | 101 | 110 | 91 | 90 | 112 |
| 9 | macho | 103 | 123 | 139 | 146 | 92 | 157 | 117 | - | 103 | 106 | 127 | 105 | 124 | 92 | # | 69 | 119 | 101 | 132 | 89 | 91 | 129 | 72 | 78 |
| 10 | macho | 84 | 91 | 134 | 110 | 82 | 132 | 130 | - | 126 | 111 | 136 | 115 | 106 | 68 | 81 | 54 | 128 | 140 | 93 | 92 | 70 | 91 | 73 | 74 |
| 11 | macho | 84 | 90 | * | 98 | 104 | - | 114 | - | 110 | 102 | 87 | 104 | 100 | 60 | 103 | - | 96 | 98 | 119 | 82 | 68 | 82 | 83 | 68 |
| 12 | macho | 97 | - | * | 87 | - | - | 193 | - | - | - | 125 | 92 | - | - | - | 75 | 114 | 129 | 105 | - | 62 | - | 82 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 107 | - | - | - | - | - | 95 | 76 | - | - | - | - | 78 | - |
| Média | | 109,2 | 104,7 | 152,0 | 133,9 | 117,9 | 116,4 | 148,8 | 110,2 | 130,4 | 121,7 | 125,3 | 108,9 | 124,4 | 83,4 | 79,3 | 73,4 | 118,3 | 114,1 | 114,3 | 104,7 | 102,3 | 107,3 | 105,5 | 104,5 |
| Desvio Padrão | | 23,6 | 17,8 | 34,1 | 31,8 | 22,4 | 20,5 | 31,0 | 12,5 | 23,6 | 22,6 | 23,3 | 10,8 | 20,5 | 15,7 | 17,4 | 14,1 | 28,6 | 25,4 | 19,4 | 21,7 | 25,7 | 16,8 | 29,4 | 24,9 |
| Intervalo de | | 62 | 69 | 84 | 70 | 73 | 75 | 87 | 85 | 83 | 77 | 79 | 87 | 83 | 52 | 44 | 45 | 61 | 63 | 75 | 61 | 51 | 74 | 47 | 55 |
| Confiança | | 156 | 140 | 220 | 197 | 163 | 157 | 211 | 135 | 178 | 167 | 172 | 131 | 165 | 115 | 114 | 102 | 175 | 165 | 153 | 148 | 154 | 141 | 164 | 154 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 94 | 130 | 153 | 121 | 158 | 112 | 151 | 122 | 88 | 95 | 109 | 136 | 133 | # | # | 116 | 112 | 105 | 95 | 95 | 100 | 143 | 99 | 133 |
| 2 | fêmea | 106 | 100 | 140 | 127 | 122 | 122 | 136 | 143 | 79 | 107 | 90 | 127 | 169 | 120 | 112 | 94 | # | 89 | 75 | 79 | 91 | 106 | 107 | 103 |
| 3 | fêmea | 115 | 103 | 115 | 171 | 152 | 126 | 114 | 121 | 90 | 105 | 135 | - | 103 | 127 | 117 | 111 | 92 | 110 | 90 | 108 | 90 | 143 | 85 | 99 |
| 4 | fêmea | 110 | 128 | 119 | 140 | 120 | 120 | 108 | - | 60 | 89 | 123 | 191 | 117 | 82 | 96 | 105 | 97 | 81 | 115 | 121 | 90 | 112 | 115 | 123 |
| 5 | fêmea | 131 | 114 | 117 | 129 | 130 | 102 | 124 | - | 117 | 115 | 134 | 124 | 122 | 109 | 74 | 96 | 104 | 120 | 92 | 80 | 112 | 94 | 95 | 98 |
| 6 | fêmea | 159 | 113 | 101 | 114 | 100 | 130 | - | - | 154 | 91 | 130 | 139 | # | 106 | 104 | 134 | 105 | 101 | 105 | 77 | 124 | 84 | 107 | 83 |
| 7 | fêmea | 97 | 116 | 112 | 101 | 129 | 131 | - | - | 93 | 174 | 173 | 133 | 369 | 96 | 109 | 92 | 113 | 123 | 87 | 98 | 84 | 95 | 84 | 79 |
| 8 | fêmea | 100 | 139 | 99 | 110 | 130 | 112 | - | - | 139 | 124 | 152 | # | 132 | 97 | 124 | 83 | 96 | 91 | 81 | 82 | 99 | 70 | 83 | 107 |
| 9 | fêmea | 189 | 97 | 122 | 86 | - | 108 | - | - | 153 | 122 | 116 | 134 | 82 | 80 | 91 | 69 | 92 | 99 | 75 | 66 | 65 | 103 | 90 | 68 |
| 10 | fêmea | 121 | - | 84 | 71 | - | 91 | - | - | 167 | 248 | 73 | 104 | 110 | 92 | 90 | 148 | 98 | 93 | 66 | 69 | 63 | 88 | - | 76 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 266 | 126 | 102 | 111 | 97 | 88 | 62 | 82 | 85 | 61 | 65 | 69 | 90 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 242 | 100 | 105 | 91 | - | - | - | - | 87 | - | - | - | 65 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 90 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 122,2 | 115,6 | 116,2 | 117,0 | 130,1 | 115,4 | 126,6 | 128,7 | 114,0 | 148,2 | 121,8 | 129,5 | 139,9 | 100,6 | 100,5 | 100,9 | 99,1 | 98,7 | 85,6 | 85,5 | 89,7 | 99,4 | 96,1 | 96,9 |
| Desvio Padrão | | 30,3 | 14,4 | 19,8 | 28,1 | 18,3 | 12,9 | 17,3 | 12,4 | 37,1 | 66,6 | 27,0 | 25,8 | 79,4 | 15,1 | 15,3 | 25,8 | 9,6 | 13,6 | 16,2 | 18,0 | 19,1 | 24,4 | 11,6 | 20,9 |
| Intervalo de | | 62 | 87 | 77 | 61 | 94 | 90 | 92 | 104 | 40 | 15 | 68 | 78 | -19 | 70 | 70 | 49 | 80 | 71 | 53 | 49 | 52 | 51 | 73 | 55 |
| Confiança | | 183 | 144 | 156 | 173 | 167 | 141 | 161 | 154 | 188 | 281 | 176 | 181 | 299 | 131 | 131 | 153 | 118 | 126 | 118 | 121 | 128 | 148 | 119 | 139 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 30 - ALT SÉRICA EM U/I NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) *DEM. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 68 | 45 | 73 | 57 | 63 | 55 | 73 | 69 | 53 | 53 | 47 | 49 | # | 35 | 34 | 32 | 61 | 53 | 43 | 59 | 47 | 50 | 56 | 61 |
| 2 | macho | 64 | 53 | 77 | 80 | 75 | 73 | 58 | 41 | 58 | 66 | 56 | 51 | 64 | 34 | 49 | 37 | 62 | 55 | 51 | 55 | 58 | 77 | 50 | 49 |
| 3 | macho | 68 | 56 | 67 | 84 | 59 | 51 | 56 | 44 | 52 | 55 | 48 | 57 | 58 | 28 | 26 | 35 | 47 | 59 | 55 | 48 | 85 | 50 | # | 59 |
| 4 | macho | 77 | 48 | 63 | 65 | 85 | 62 | 80 | 64 | 54 | 47 | 52 | 48 | 54 | 35 | 40 | 33 | 57 | 47 | 56 | 65 | 49 | 55 | 66 | 68 |
| 5 | macho | 67 | 73 | 53 | 66 | 62 | 64 | 72 | 57 | 57 | 59 | 48 | 58 | 56 | 33 | 36 | 25 | 62 | 41 | 43 | 55 | # | 53 | 46 | 55 |
| 6 | macho | 54 | 58 | 78 | 74 | 66 | 55 | 71 | 42 | 52 | 46 | 53 | 52 | 54 | 24 | 34 | 34 | 51 | 57 | 52 | 49 | 66 | 45 | 61 | 54 |
| 7 | macho | 60 | 50 | 66 | 73 | 60 | 58 | 58 | - | 62 | 60 | 55 | 54 | 56 | 35 | 36 | 39 | 59 | 57 | 44 | 41 | 61 | 78 | 58 | 54 |
| 8 | macho | 68 | 60 | 71 | 65 | 66 | 72 | 68 | - | 55 | 63 | 44 | # | 59 | 34 | 40 | 29 | 56 | 40 | 69 | 55 | 67 | 54 | 48 | 68 |
| 9 | macho | 61 | 83 | 63 | 83 | 57 | 67 | 57 | - | 43 | 42 | 46 | 48 | 56 | 39 | # | 38 | 52 | 46 | 52 | 52 | 46 | 74 | 58 | 59 |
| 10 | macho | 64 | 52 | 60 | 64 | 65 | 66 | 56 | - | 50 | 56 | 59 | 67 | 63 | 41 | 53 | 41 | 53 | 51 | 52 | 62 | 45 | 61 | 59 | 57 |
| 11 | macho | # | 56 | * | 57 | 58 | - | 65 | - | 51 | 41 | 53 | 59 | 68 | 40 | 84 | # | 55 | 55 | 72 | 59 | 48 | 64 | 39 | 54 |
| 12 | macho | 72 | - | * | 54 | - | - | 85 | - | - | - | 51 | 50 | - | - | - | 48 | 58 | 48 | 83 | - | 43 | - | 51 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 62 | - | - | - | - | - | - | 46 | 56 | - | - | - | 54 | - |
| Média | | 65,7 | 57,6 | 67,1 | 68,5 | 65,1 | 62,3 | 66,6 | 52,8 | 53,4 | 53,5 | 51,8 | 53,9 | 58,8 | 34,4 | 43,2 | 35,5 | 56,1 | 50,4 | 56,0 | 54,5 | 55,9 | 60,1 | 53,8 | 58,0 |
| Desvio Padrão | | 6,2 | 11,2 | 7,8 | 10,3 | 8,3 | 7,5 | 9,9 | 12,2 | 4,9 | 8,5 | 5,3 | 5,9 | 4,7 | 5,0 | 16,3 | 6,2 | 4,7 | 6,2 | 11,9 | 6,8 | 12,9 | 11,7 | 7,4 | 5,9 |
| Intervalo de | | 53,4 | 35,2 | 51,5 | 48,0 | 48,5 | 47,4 | 46,8 | 28,5 | 43,6 | 36,5 | 41,3 | 42,2 | 49,4 | 24,4 | 10,7 | 23,2 | 46,7 | 38,0 | 32,1 | 40,9 | 30,0 | 36,8 | 39,0 | 46,2 |
| Confiança | | 78,1 | 80,0 | 82,7 | 89,0 | 81,7 | 77,2 | 86,4 | 77,1 | 63,2 | 70,4 | 62,4 | 65,7 | 68,2 | 44,3 | 75,7 | 47,9 | 65,5 | 62,8 | 79,9 | 68,2 | 81,8 | 83,4 | 68,6 | 69,8 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|-------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 59 | 58 | 54 | 75 | 70 | 48 | 50 | 52 | 45 | 38 | 40 | 28 | 63 | 56 | 46 | 48 | # | 43 | 30 | 49 | 44 | 59 | 52 | 64 |
| 2 | fêmea | 59 | 68 | 48 | 74 | 50 | 55 | 50 | 49 | 43 | 49 | 50 | 73 | 58 | 54 | 48 | 53 | 51 | 38 | # | 47 | 53 | 48 | 61 | 52 |
| 3 | fêmea | 75 | 48 | 50 | 97 | 63 | 54 | 66 | 84 | 46 | 45 | 61 | 53 | 60 | 58 | 49 | 45 | 48 | 46 | 41 | 38 | 43 | # | 50 | 47 |
| 4 | fêmea | 50 | 56 | 64 | 58 | 62 | 47 | 53 | - | 15 | 53 | 58 | 67 | 53 | 39 | 42 | 45 | 64 | 36 | 36 | 46 | 33 | 57 | 53 | # |
| 5 | fêmea | 62 | 55 | 41 | 85 | 52 | 50 | 66 | - | 69 | 30 | 62 | 51 | 40 | 42 | 45 | 45 | 44 | 35 | 36 | 40 | 37 | 47 | 36 | 51 |
| 6 | fêmea | 66 | 74 | 45 | 52 | 56 | 46 | - | - | 71 | 51 | 58 | 61 | 55 | 43 | 36 | 47 | 52 | 48 | 42 | 46 | 60 | 48 | 53 | 53 |
| 7 | fêmea | 54 | 55 | 67 | 56 | 50 | 52 | - | - | 67 | 72 | 47 | 53 | 60 | 56 | 51 | 57 | 43 | 55 | 42 | 54 | 29 | 53 | 50 | 47 |
| 8 | fêmea | 57 | 81 | 62 | 61 | 46 | 53 | - | - | 47 | 51 | 57 | 56 | 51 | 34 | 47 | 39 | 51 | 53 | 45 | 45 | 48 | 53 | 39 | 57 |
| 9 | fêmea | # | 46 | 50 | 43 | - | 61 | - | - | 64 | 49 | 45 | 57 | 39 | 39 | 42 | 23 | 39 | 43 | 56 | 47 | 33 | 52 | 60 | 56 |
| 10 | fêmea | 54 | - | 42 | 56 | - | - | - | - | 66 | 65 | 42 | 42 | 42 | 37 | 46 | - | 48 | 47 | 38 | 40 | 51 | 37 | - | 52 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 53 | 58 | 50 | 38 | 46 | 41 | 41 | 44 | 39 | 40 | 36 | 40 | 62 | 42 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 61 | 37 | 41 | 55 | - | - | - | - | 47 | - | - | - | 44 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 38 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 59,6 | 60,1 | 52,3 | 65,7 | 56,1 | 51,8 | 57,0 | 61,7 | 53,3 | 51,8 | 50,6 | 51,7 | 51,8 | 45,4 | 44,8 | 44,6 | 47,9 | 44,3 | 40,2 | 44,7 | 44,8 | 49,1 | 50,4 | 53,2 |
| Desvio Padrão | | 7,5 | 11,8 | 9,2 | 16,6 | 8,2 | 4,7 | 8,3 | 19,4 | 16,6 | 11,4 | 8,6 | 12,7 | 8,3 | 8,8 | 4,3 | 9,1 | 7,4 | 6,3 | 7,0 | 4,8 | 11,1 | 6,5 | 8,4 | 5,3 |
| Intervalo de | | 44,6 | 36,5 | 33,8 | 32,5 | 39,8 | 42,4 | 40,4 | 22,9 | 20,1 | 29,0 | 33,5 | 26,2 | 35,3 | 27,7 | 36,3 | 26,5 | 33,1 | 31,6 | 26,2 | 35,1 | 22,6 | 36,0 | 33,7 | 42,6 |
| Confiança | | 74,5 | 83,7 | 70,8 | 98,9 | 72,5 | 61,1 | 73,6 | 100,5 | 86,5 | 74,7 | 67,7 | 77,1 | 68,4 | 63,0 | 53,3 | 62,7 | 62,7 | 56,9 | 54,2 | 54,3 | 67,1 | 62,2 | 67,2 | 63,8 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 31 - AMILASE SÉRICA EM U/I NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 2545 | 2389 | # | 680 | # | 2744 | 700 | 2818 | 1632 | 1693 | 1308 | 1699 | # | 2151 | 1763 | 2014 | 3069 | 3179 | 2633 | 3104 | 3442 | 2735 | 2662 | 2917 |
| 2 | macho | 2616 | 2819 | 880 | # | 2782 | 2963 | 685 | 2173 | 1340 | 1726 | 1838 | 1968 | 3291 | 1481 | 2216 | 2019 | 2819 | 3438 | 2806 | 2719 | 3481 | 2818 | 2275 | 2813 |
| 3 | macho | 2655 | 3205 | 720 | 840 | 2796 | 1873 | 720 | 2400 | 1943 | 1617 | 1750 | 1846 | 2803 | 1446 | 1100 | 1969 | 2707 | 2093 | 3062 | 2991 | 2679 | 2791 | 2767 | 2791 |
| 4 | macho | 2524 | 3102 | 735 | 845 | 2882 | 2631 | 795 | 3316 | 1967 | 1684 | 1707 | 3135 | 3436 | 1988 | 1726 | 1558 | 2669 | 3254 | 2901 | 2483 | 3056 | 3316 | # | # |
| 5 | macho | 2747 | 2556 | 790 | 640 | 3108 | 2629 | 755 | 3160 | 1732 | # | 1775 | 3477 | 4062 | 1985 | 1712 | 1306 | 2564 | 3254 | 2330 | 3152 | 2851 | 3090 | 2898 | 3831 |
| 6 | macho | 2772 | 2983 | 735 | 810 | 2975 | 2535 | 945 | 2433 | 1724 | 2277 | 1533 | 3149 | 3159 | 1246 | 1754 | 1717 | 2095 | 3547 | 2998 | 2858 | 2925 | # | 2871 | 2938 |
| 7 | macho | 2799 | 2242 | 830 | 1110 | 3283 | 2840 | 820 | - | 1848 | 2424 | 2093 | 3159 | 2936 | 1454 | 2236 | 1722 | 2788 | 2659 | 2798 | 2672 | 2789 | 2968 | 2716 | 3631 |
| 8 | macho | 3404 | # | 675 | 725 | 2938 | 3005 | 895 | - | 1535 | 3247 | 1783 | 2897 | 2888 | 1481 | 1990 | 1138 | 3023 | 3148 | 2643 | 2584 | 3156 | 3093 | 2394 | 2795 |
| 9 | macho | 3136 | 2853 | 875 | 545 | 3321 | # | 780 | - | 1757 | 2530 | 1335 | 3004 | 2543 | 2068 | 2825 | 2106 | 3562 | 3064 | # | 2554 | 2813 | 2802 | 2840 | 2819 |
| 10 | macho | 3035 | 2968 | 820 | 655 | 2600 | 1185 | 735 | - | 1716 | 3205 | 3396 | 3123 | 3524 | 2163 | 2719 | 2315 | 3363 | 3584 | 3281 | 2851 | 2504 | 3206 | 2870 | 2770 |
| 11 | macho | 3784 | 2402 | * | 715 | 3206 | - | 655 | - | 1483 | 3085 | # | 2854 | 3565 | 2252 | 3189 | 2922 | 3692 | 3101 | 3313 | 2690 | 2711 | 2826 | 3287 | 2542 |
| 12 | macho | 2698 | - | * | 615 | - | - | 660 | - | - | - | 3202 | 2907 | - | 1758 | - | - | 2689 | 3054 | 2578 | - | 2502 | - | 3162 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 2972 | - | - | - | - | - | - | 2974 | 2884 | - | - | - | 2667 | - |
| Média | | 2893 | 2752 | 784 | 744 | 2989 | 2489 | 762 | 2717 | 1698 | 2349 | 2058 | 2768 | 3221 | 1789 | 2112 | 1890 | 2920 | 3104 | 2852 | 2787 | 2909 | 2965 | 2784 | 2985 |
| Desvio Padrão | | 382,3 | 332,5 | 72,2 | 154,3 | 236,5 | 591,7 | 90,5 | 456,6 | 191,3 | 660,0 | 721,0 | 587,2 | 447,1 | 351,2 | 605,1 | 490,5 | 450,6 | 390,7 | 287,6 | 223,5 | 322,3 | 201,1 | 281,5 | 410,0 |
| Intervalo de | | 2128 | 2087 | 640 | 435 | 2516 | 1306 | 581 | 1804 | 1315 | 1029 | 616 | 1594 | 2327 | 1087 | 902 | 909 | 2019 | 2322 | 2277 | 2340 | 2264 | 2562 | 2221 | 2165 |
| Confiança | | 3658 | 3417 | 929 | 1052 | 3462 | 3673 | 943 | 3630 | 2080 | 3669 | 3500 | 3943 | 4115 | 2492 | 3322 | 2871 | 3821 | 3885 | 3427 | 3234 | 3554 | 3367 | 3347 | 3805 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 2059 | 1981 | 2113 | 2665 | 2115 | 2301 | 2568 | 2027 | 1416 | 1308 | 1382 | 1397 | 1738 | 1928 | 2086 | 2513 | 2760 | 2621 | 2130 | 3079 | 2393 | 2556 | 2260 | 3224 |
| 2 | fêmea | 2143 | # | 2423 | 2426 | # | 2437 | 2212 | 2332 | 1473 | 1365 | 1514 | 1849 | 1761 | 3322 | 2191 | 2518 | 2271 | 2153 | 2019 | 2990 | 2294 | 2798 | 2184 | 2597 |
| 3 | fêmea | 2427 | 2714 | 2343 | 2149 | 2124 | 2059 | 2578 | 1829 | 1589 | 1502 | 1766 | 1846 | 1904 | 2281 | 2934 | 2312 | 2906 | 2369 | 2484 | 2644 | 2410 | 2850 | 3037 | 2252 |
| 4 | fêmea | 2405 | 2613 | 2059 | 2091 | 2170 | 2198 | 2491 | - | 1247 | 1476 | 2119 | 1411 | 2091 | 2372 | 2711 | 2993 | 2896 | 2296 | 2286 | 2545 | 2673 | 2408 | 2714 | 2855 |
| 5 | fêmea | 2177 | 2416 | 2001 | 2265 | 2412 | 2096 | 2403 | - | 1479 | 1524 | 1857 | 1854 | 1855 | 2393 | 2803 | 2297 | 2287 | 2768 | 2368 | 2862 | 2303 | 2418 | 2677 | 2167 |
| 6 | fêmea | 1893 | 2227 | 2239 | 2517 | 2206 | 1991 | - | - | 1966 | 1420 | 1966 | 1735 | 1493 | 2215 | 2057 | 1979 | 2591 | 2865 | 2104 | 2607 | 2531 | 2445 | 2391 | 2261 |
| 7 | fêmea | 2109 | 2290 | 1928 | 2501 | 2140 | 2065 | - | - | 1586 | 2124 | 1647 | 1550 | 1680 | 2583 | 2409 | 2199 | 2270 | 3084 | 2842 | 2428 | # | 2708 | 2264 | 3215 |
| 8 | fêmea | 2770 | 2255 | 2472 | 2624 | 2148 | 2169 | - | - | 1673 | 1662 | 1577 | 1760 | 2196 | 2014 | 2573 | 2474 | 2516 | 2904 | # | 2353 | 2425 | 2823 | 2240 | 2188 |
| 9 | fêmea | 2736 | 2124 | 2429 | 2170 | - | - | - | - | 1851 | 1402 | 1991 | 1601 | 2747 | 2374 | 2071 | 1515 | 3431 | 2395 | 2238 | 2567 | 2389 | 2254 | 2060 | 2687 |
| 10 | fêmea | 2206 | - | 2267 | 2089 | - | 2134 | - | - | 1792 | # | # | 2461 | 2372 | 2343 | 2425 | 1771 | # | 2506 | 2035 | 2290 | 2314 | 2128 | - | 2484 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 1460 | 2256 | 2640 | 2535 | 2524 | 2283 | 2699 | 2329 | 2496 | 2363 | 2148 | 2535 | 2412 | 2086 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 1688 | 2262 | 2509 | 2460 | - | - | - | - | 3084 | - | - | - | 2597 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 2468 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 2293 | 2328 | 2227 | 2350 | 2188 | 2161 | 2450 | 2063 | 1594 | 1612 | 1884 | 1876 | 2068 | 2373 | 2451 | 2264 | 2642 | 2617 | 2265 | 2627 | 2414 | 2506 | 2425 | 2593 |
| Desvio Padrão | | 288,0 | 244,1 | 193,3 | 222,6 | 103,4 | 137,2 | 150,7 | 253,4 | 211,6 | 309,5 | 366,3 | 409,0 | 391,8 | 362,6 | 316,9 | 399,9 | 367,0 | 317,5 | 250,3 | 252,8 | 114,8 | 262,8 | 316,5 | 400,9 |
| Intervalo de | | 1717 | 1839 | 1841 | 1904 | 1981 | 1887 | 2149 | 1556 | 1171 | 993 | 1151 | 1058 | 1285 | 1648 | 1817 | 1464 | 1908 | 1982 | 1765 | 2122 | 2185 | 1980 | 1792 | 1791 |
| Confiança | | 2868 | 2816 | 2614 | 2795 | 2395 | 2436 | 2752 | 2569 | 2017 | 2231 | 2616 | 2694 | 2852 | 3099 | 3085 | 3063 | 3376 | 3252 | 2766 | 3133 | 2644 | 3031 | 3058 | 3395 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 32 - GLICEMIA EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DE *M. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|---------------------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|---------------------|-------|--------|-------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 160 | 161 | 130 | 155 | 166 | 183 | 152 | 180 | 132 | 158 | 156 | 190 | 130 | 128 | 114 | 117 | 132 | 135 | 153 | 167 | 171 | 159 | # | 194 |
| 2 | macho | 163 | 152 | 134 | 147 | 152 | 169 | # | 139 | 126 | 144 | 154 | 186 | 180 | 96 | 125 | 128 | 165 | 158 | 154 | 161 | 206 | 195 | 206 | 166 |
| 3 | macho | 156 | 182 | 162 | 144 | 196 | 163 | 147 | 171 | 146 | 150 | 118 | 170 | 147 | 78 | 104 | 141 | 119 | 177 | 181 | 166 | 190 | 147 | 188 | 170 |
| 4 | macho | 149 | 206 | 140 | 151 | 142 | 178 | 163 | 178 | 127 | 133 | 134 | 161 | 181 | 136 | 141 | 119 | 161 | 166 | 186 | 166 | 172 | 160 | 169 | 190 |
| 5 | macho | 157 | 152 | 150 | 172 | 169 | 177 | 172 | 187 | 141 | 166 | 175 | # | 190 | 108 | 154 | 109 | 144 | 206 | 177 | 181 | 177 | 129 | 169 | 171 |
| 6 | macho | 176 | 144 | 130 | 150 | 186 | 175 | 150 | 180 | 140 | 165 | 165 | 170 | 200 | 101 | 146 | 116 | 137 | 140 | 168 | 191 | 217 | 207 | 153 | 141 |
| 7 | macho | 152 | 134 | 170 | 154 | 158 | 168 | 177 | - | 142 | 191 | 143 | 200 | 177 | 102 | 147 | 150 | 169 | 220 | 158 | 164 | 177 | 174 | 169 | 134 |
| 8 | macho | 185 | 160 | 171 | 156 | 172 | # | 160 | - | 154 | 149 | 187 | 159 | 157 | 137 | 163 | 97 | 135 | 139 | 199 | 207 | 183 | 178 | 207 | 188 |
| 9 | macho | 155 | 165 | 191 | 164 | 162 | 168 | 154 | - | 166 | 135 | 201 | 143 | 199 | 124 | 141 | 177 | 155 | 203 | 146 | 182 | 164 | 160 | 178 | 197 |
| 10 | macho | 169 | 151 | 161 | 191 | 186 | 143 | 158 | - | 176 | 184 | 144 | 188 | 175 | 143 | 160 | 179 | 158 | 151 | 189 | 169 | 197 | 215 | 190 | 220 |
| 11 | macho | 201 | 205 | * | 146 | 191 | - | 171 | - | 141 | 188 | 155 | 167 | 170 | 142 | 183 | 146 | 180 | 149 | 150 | 206 | 206 | 189 | 181 | 216 |
| 12 | macho | 200 | - | * | 166 | - | - | 168 | - | - | - | 207 | 201 | - | 159 | - | 164 | 135 | 171 | 187 | - | 200 | - | 198 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 166 | - | - | - | - | - | 196 | 188 | - | - | - | - | 187 | - |
| Média | | 168,6 | 164,7 | 153,9 | 158,0 | 170,9 | 169,3 | 161,1 | 172,5 | 144,6 | 160,3 | 161,9 | 175,9 | 173,3 | 121,2 | 143,5 | 136,9 | 149,2 | 170,1 | 172,0 | 178,2 | 188,3 | 173,9 | 182,9 | 180,6 |
| Desvio Padrão | | 18,1 | 23,6 | 20,5 | 13,4 | 17,2 | 11,7 | 9,9 | 17,2 | 15,5 | 20,5 | 25,7 | 18,4 | 21,5 | 24,0 | 22,6 | 26,9 | 18,2 | 28,4 | 17,9 | 16,7 | 16,8 | 26,1 | 16,3 | 27,5 |
| Intervalo de | | 132,4 | 117,6 | 112,9 | 131,1 | 136,5 | 146,0 | 141,2 | 138,1 | 113,6 | 119,2 | 110,5 | 139,0 | 130,3 | 73,3 | 98,2 | 83,0 | 112,8 | 113,3 | 136,1 | 144,8 | 154,7 | 121,7 | 150,2 | 125,7 |
| Confiança | | 204,8 | 211,8 | 194,9 | 184,9 | 205,3 | 192,7 | 181,0 | 206,9 | 175,6 | 201,3 | 213,3 | 212,8 | 216,2 | 169,1 | 188,7 | 190,8 | 185,5 | 226,8 | 207,9 | 211,6 | 221,9 | 226,2 | 215,6 | 235,6 |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|---------------------|--------|-----------------------|-------|--------|-------|-------|---------------------|-------|--------|-------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 148 | 179 | 145 | 161 | 171 | 157 | 190 | 141 | 153 | 184 | 200 | 202 | 157 | 179 | 157 | 169 | 129 | 160 | 190 | 195 | 219 | 132 | 142 | 166 |
| 2 | fêmea | 179 | 174 | 174 | 194 | 156 | 152 | 169 | 165 | 173 | 190 | 159 | 161 | 177 | 148 | 200 | 161 | 171 | 175 | 201 | 160 | 244 | 149 | 173 | 181 |
| 3 | fêmea | 144 | 169 | 165 | 143 | 153 | 153 | 197 | 170 | 189 | 162 | 144 | 138 | 170 | 182 | 182 | 172 | 144 | 144 | 149 | 152 | 198 | 171 | 190 | 192 |
| 4 | fêmea | 176 | 175 | 183 | 182 | 168 | 166 | 184 | - | 142 | 170 | 172 | 155 | 142 | 134 | 149 | 179 | 164 | 222 | 156 | 191 | 187 | 168 | 159 | 191 |
| 5 | fêmea | 138 | 177 | 167 | 150 | 167 | 177 | 194 | - | 137 | 143 | 127 | 139 | 146 | 173 | 172 | 186 | 107 | 138 | 149 | 160 | 178 | 175 | 179 | 176 |
| 6 | fêmea | 197 | 167 | 187 | 177 | 169 | 141 | - | - | 124 | 123 | 138 | 144 | 187 | 162 | 159 | 176 | 164 | # | 167 | 154 | 157 | 134 | 156 | 184 |
| 7 | fêmea | 187 | 183 | 152 | 185 | 159 | 158 | - | - | 148 | 145 | 128 | 164 | 189 | 188 | 193 | 186 | 114 | 144 | 172 | 157 | 181 | 153 | 178 | 211 |
| 8 | fêmea | 201 | 159 | 178 | 151 | 165 | 164 | - | - | 123 | 145 | 145 | 192 | 150 | 152 | 154 | 162 | 127 | 159 | 165 | 178 | 164 | 174 | 200 | 210 |
| 9 | fêmea | 196 | 193 | 187 | 181 | - | 194 | - | - | 131 | 128 | 187 | 167 | 177 | 182 | 168 | 149 | 154 | 138 | 161 | 173 | 179 | 176 | 196 | 182 |
| 10 | fêmea | 202 | - | 184 | 182 | - | 176 | - | - | 107 | 120 | 197 | 177 | 177 | 160 | 163 | 173 | 108 | 178 | 220 | 190 | 196 | 168 | - | 173 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 123 | 111 | 185 | 193 | 184 | 200 | 185 | 158 | 151 | 158 | 199 | 192 | 193 | 185 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 143 | 187 | 183 | 160 | - | - | - | - | 177 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 187 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 176,8 | 175,1 | 172,2 | 170,6 | 163,5 | 163,8 | 186,8 | 158,7 | 140,9 | 147,0 | 164,1 | 167,9 | 168,0 | 169,1 | 171,1 | 170,1 | 139,4 | 163,0 | 175,4 | 172,9 | 190,5 | 162,3 | 174,8 | 186,6 |
| Desvio Padrão | | 24,8 | 9,8 | 14,7 | 17,7 | 6,6 | 15,3 | 11,1 | 15,5 | 23,9 | 25,2 | 27,1 | 21,8 | 16,4 | 19,6 | 16,8 | 11,7 | 23,5 | 24,6 | 23,6 | 17,0 | 24,5 | 17,7 | 19,4 | 14,8 |
| Intervalo de | | 127,3 | 155,6 | 142,7 | 135,2 | 150,2 | 133,3 | 164,6 | 127,7 | 93,0 | 96,6 | 109,9 | 124,4 | 135,1 | 129,8 | 137,5 | 146,7 | 92,4 | 113,7 | 128,1 | 139,0 | 141,6 | 126,9 | 135,9 | 157,0 |
| Confiança | | 226,3 | 194,7 | 201,7 | 206,0 | 176,8 | 194,3 | 209,0 | 189,7 | 188,8 | 197,4 | 218,3 | 211,5 | 200,9 | 208,4 | 204,7 | 193,5 | 186,4 | 212,3 | 222,6 | 206,8 | 239,5 | 197,6 | 213,7 | 216,2 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 33 - ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|---|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | macho | 1,2 | 0,9 | 2,3 | 1,5 | 1,3 | 0,8 | 1,5 | 1,1 | 2,3 | 2,1 | 2,1 | 1,6 | 1,9 | 1,3 | 0,8 | 1,2 | 1,7 | 2,0 | 1,7 | 2,4 | 1,3 | 1,7 | 1,6 | 1,2 | |
| 2 | macho | 0,8 | 0,6 | 2,1 | 2,2 | 0,7 | 0,8 | # | 2,5 | 1,3 | 1,4 | 2,2 | 1,3 | # | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 1,1 | 1,6 | 1,8 | 1,7 | # | 1,6 | 1,5 | 1,1 | |
| 3 | macho | 0,8 | 1,0 | 1,9 | 1,9 | 0,8 | 1,0 | 1,9 | 1,0 | 2,4 | 1,4 | 2,4 | 1,2 | 2,0 | 0,8 | 0,8 | 0,9 | 1,4 | 1,5 | 1,8 | 1,1 | 1,6 | 1,3 | 1,3 | 1,2 | |
| 4 | macho | # | 0,9 | 1,3 | 2,3 | 1,5 | 1,4 | 1,6 | 1,4 | 1,1 | 1,9 | 1,3 | 3,5 | 1,9 | 1,3 | 1,3 | 1,0 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 1,4 | 1,1 | 1,6 | 1,4 | # | |
| 5 | macho | 0,7 | # | 1,7 | 1,9 | 1,1 | 0,9 | 1,5 | 1,3 | # | 1,8 | 1,7 | # | 2,1 | 0,7 | 1,5 | 0,8 | 2,0 | 1,0 | 1,7 | 1,8 | 1,7 | 1,2 | 1,4 | 1,2 | |
| 6 | macho | 0,8 | 1,1 | 1,6 | 1,9 | 1,1 | 1,0 | 1,5 | 1,4 | 1,1 | 2,0 | 1,1 | 1,5 | 1,5 | 0,9 | 1,4 | 1,7 | 1,6 | 1,0 | 1,4 | 1,5 | 1,9 | 1,7 | 1,2 | 0,9 | |
| 7 | macho | 0,9 | 0,7 | 1,4 | 0,8 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | - | 1,3 | 2,0 | 1,9 | 1,5 | 1,4 | 0,7 | 1,9 | 1,5 | 1,0 | 1,5 | 1,2 | 1,0 | 1,5 | 1,7 | 0,9 | 1,2 | |
| 8 | macho | 0,8 | 0,7 | 1,2 | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1,4 | - | 1,3 | 1,0 | 1,7 | 2,1 | 1,7 | 1,5 | 0,7 | 0,6 | 1,9 | 1,3 | 1,2 | 2,3 | 1,6 | 0,8 | 1,1 | 0,8 | |
| 9 | macho | 1,2 | 0,8 | 1,4 | 1,3 | 0,6 | 1,5 | 1,2 | - | 1,4 | 2,1 | 1,9 | 1,6 | 1,2 | 0,8 | 0,6 | 0,8 | 1,8 | # | 1,4 | 1,4 | 1,5 | 1,1 | 0,9 | 1,0 | |
| 10 | macho | 1,2 | 0,7 | 1,8 | 1,0 | 0,8 | 1,1 | 1,4 | - | 1,3 | 1,1 | 2,2 | 1,4 | 1,6 | # | 0,7 | 0,9 | 1,8 | 1,1 | 1,5 | 1,8 | 1,4 | 2,4 | 1,6 | 0,9 | |
| 11 | macho | 0,8 | 1,1 | * | 1,3 | 0,8 | - | 1,3 | - | 1,6 | 1,9 | 2,2 | 1,9 | 2,1 | 1,4 | 0,9 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 1,4 | 0,7 | 0,8 | 0,8 | 1,1 | 0,8 | |
| 12 | macho | 0,9 | - | * | 1,0 | - | - | 1,5 | - | - | - | - | - | 1,6 | - | 0,8 | - | 0,7 | 1,1 | 1,7 | 1,4 | - | 1,2 | - | 1,0 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 2,0 | - | - | - | - | - | - | 1,5 | 1,7 | - | - | - | 1,0 | - | |
| Média | | 0,92 | 0,85 | 1,67 | 1,52 | 1,00 | 1,03 | 1,44 | 1,45 | 1,51 | 1,70 | 1,89 | 1,75 | 1,74 | 1,00 | 1,03 | 0,99 | 1,47 | 1,38 | 1,49 | 1,55 | 1,42 | 1,45 | 1,23 | 1,03 | |
| Desvio Padrão | | 0,19 | 0,18 | 0,36 | 0,51 | 0,29 | 0,31 | 0,23 | 0,54 | 0,47 | 0,40 | 0,39 | 0,63 | 0,31 | 0,31 | 0,43 | 0,33 | 0,37 | 0,32 | 0,23 | 0,52 | 0,31 | 0,47 | 0,25 | 0,17 | |
| Intervalo de | | 0,54 | 0,49 | 0,95 | 0,50 | 0,43 | 0,42 | 0,98 | 0,37 | 0,58 | 0,90 | 1,12 | 0,48 | 1,12 | 0,39 | 0,17 | 0,32 | 0,72 | 0,74 | 1,04 | 0,51 | 0,81 | 0,51 | 0,72 | 0,69 | |
| Confiança | | 1,30 | 1,21 | 2,39 | 2,53 | 1,57 | 1,64 | 1,89 | 2,53 | 2,44 | 2,50 | 2,67 | 3,01 | 2,36 | 1,61 | 1,88 | 1,66 | 2,22 | 2,01 | 1,94 | 2,60 | 2,03 | 2,38 | 1,74 | 1,37 | |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 0,9 | # | # | 1,3 | # | 1,0 | 1,8 | 1,5 | 1,6 | 1,6 | 1,9 | 1,4 | 2,6 | 2,1 | 1,7 | 1,7 | 1,4 | 1,2 | 1,3 | 1,4 | 1,8 | 2,3 | 1,0 | 2,4 |
| 2 | fêmea | 1,0 | 1,3 | 1,0 | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1,5 | 1,1 | 2,1 | 2,3 | 2,1 | 1,9 | 2,6 | 1,2 | 1,4 | 1,0 | 1,0 | 2,2 | 1,1 | 1,0 | 2,2 | 1,9 | 1,6 | 2,2 |
| 3 | fêmea | 1,1 | 1,2 | 1,4 | 1,2 | 0,8 | 2,0 | 1,2 | 1,7 | # | 1,6 | 1,8 | 2,4 | 2,3 | 1,8 | 1,6 | 2,1 | 1,2 | 1,1 | 2,0 | 1,6 | 0,9 | 2,1 | 2,2 | 3,1 |
| 4 | fêmea | 1,2 | 1,3 | 0,9 | # | 1,3 | 1,9 | 1,9 | - | 2,1 | 1,5 | 2,4 | 2,9 | 2,3 | 1,1 | 1,2 | 1,1 | 1,4 | 1,1 | 2,2 | 2,0 | 1,7 | 1,0 | 2,0 | 1,6 |
| 5 | fêmea | 1,7 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,4 | 2,4 | - | 2,1 | 2,5 | 2,6 | 2,5 | 2,4 | 1,1 | 1,9 | 0,3 | 1,3 | 1,3 | 1,4 | 1,0 | 2,3 | 2,0 | 1,2 | 2,0 |
| 6 | fêmea | 1,5 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 1,5 | - | - | 1,9 | 2,1 | 2,8 | 3,1 | 2,9 | 1,6 | 0,8 | 2,1 | 1,7 | # | 1,1 | 1,3 | 1,8 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 7 | fêmea | 1,4 | 1,0 | 1,3 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | - | - | 2,6 | 2,3 | 2,3 | 2,4 | 2,4 | 1,0 | 1,3 | 1,1 | 1,3 | 2,0 | 1,2 | 1,0 | 1,5 | 2,4 | 0,9 | 1,4 |
| 8 | fêmea | 0,8 | 1,1 | 1,1 | 0,6 | 1,3 | 0,9 | - | - | 2,1 | 2,7 | 2,3 | 1,9 | 1,8 | 1,0 | 0,9 | 0,9 | 1,6 | 1,0 | 1,1 | 1,2 | 1,2 | 2,0 | 1,6 | 1,0 |
| 9 | fêmea | 1,4 | 1,1 | 1,3 | 1,0 | - | 1,8 | - | - | 2,2 | 2,2 | 1,2 | 2,2 | 1,3 | 0,9 | 1,1 | 1,0 | 1,5 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 1,3 | 1,0 | 0,7 |
| 10 | fêmea | 0,9 | - | 0,8 | 0,5 | - | 0,9 | - | - | 1,9 | 2,1 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 0,7 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,3 | 1,3 | 1,2 | 2,6 | 1,8 | - | 0,9 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 2,3 | 2,0 | 1,5 | 1,8 | 1,3 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,2 | 0,9 | 2,0 | 1,9 | 1,3 | 1,2 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 1,6 | 1,3 | 1,4 | 1,3 | - | - | - | - | 0,8 | - | - | - | 1,1 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 1,1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 1,19 | 1,13 | 1,10 | 0,97 | 1,11 | 1,40 | 1,76 | 1,43 | 2,09 | 2,04 | 1,97 | 2,11 | 2,04 | 1,23 | 1,25 | 1,20 | 1,32 | 1,25 | 1,42 | 1,32 | 1,65 | 1,68 | 1,39 | 1,63 |
| Desvio Padrão | | 0,30 | 0,14 | 0,20 | 0,26 | 0,20 | 0,40 | 0,45 | 0,31 | 0,26 | 0,39 | 0,52 | 0,57 | 0,60 | 0,42 | 0,36 | 0,55 | 0,24 | 0,45 | 0,44 | 0,37 | 0,58 | 0,52 | 0,48 | 0,78 |
| Intervalo de | | 0,59 | 0,85 | 0,70 | 0,44 | 0,71 | 0,59 | 0,86 | 0,82 | 1,56 | 1,26 | 0,93 | 0,96 | 0,83 | 0,38 | 0,53 | 0,10 | 0,84 | 0,35 | 0,54 | 0,57 | 0,50 | 0,63 | 0,43 | 0,07 |
| Confiança | | 1,79 | 1,40 | 1,50 | 1,50 | 1,52 | 2,21 | 2,66 | 2,04 | 2,62 | 2,83 | 3,02 | 3,26 | 3,25 | 2,08 | 1,98 | 2,30 | 1,80 | 2,16 | 2,30 | 2,07 | 2,80 | 2,72 | 2,35 | 3,19 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 34 - URÉIA SÉRICA EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) *DEM. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 55 | 46 | 46 | 48 | 51 | # | 50 | 50 | 46 | 41 | 46 | 43 | 40 | 28 | # | 36 | 44 | 46 | 40 | 44 | 46 | 40 | 41 | 47 |
| 2 | macho | 48 | 50 | 49 | 50 | 42 | 46 | 43 | # | 40 | 41 | 38 | 45 | 56 | 30 | 40 | 32 | 40 | 41 | 41 | 44 | 48 | 56 | 42 | 40 |
| 3 | macho | 47 | 47 | 48 | 50 | 42 | 47 | 41 | 46 | 36 | 36 | 43 | 39 | 48 | 26 | 33 | 31 | 47 | 37 | 43 | 41 | 46 | 40 | 53 | 41 |
| 4 | macho | 48 | 56 | 49 | 49 | 55 | 50 | 54 | 58 | 38 | 30 | 43 | 40 | 51 | 43 | 39 | 32 | 51 | 47 | 43 | 47 | 41 | 51 | # | # |
| 5 | macho | 51 | 44 | 58 | 43 | 40 | 47 | 46 | 45 | 42 | 52 | 43 | 42 | 45 | 40 | 41 | 26 | # | 58 | 46 | 50 | 47 | 59 | 44 | 70 |
| 6 | macho | 40 | 46 | 48 | 50 | 51 | 47 | 44 | 44 | 43 | 40 | 36 | 45 | 38 | 32 | 39 | 41 | 46 | 45 | 51 | 46 | 49 | 67 | 38 | 52 |
| 7 | macho | 38 | 48 | 49 | 45 | 43 | 49 | 46 | - | 42 | 43 | 43 | 38 | 49 | 34 | 40 | 42 | 46 | 36 | 57 | 39 | 46 | 48 | 42 | 45 |
| 8 | macho | 50 | 41 | 56 | 51 | 46 | 55 | 50 | - | 39 | 50 | 41 | 50 | 39 | 33 | 37 | 29 | 41 | 34 | 39 | 43 | 43 | 40 | 40 | 47 |
| 9 | macho | 50 | 59 | 53 | 52 | 56 | 51 | 45 | - | 44 | 47 | 38 | 40 | 46 | 43 | 45 | 47 | 44 | 44 | 56 | 43 | 49 | 36 | 50 | 36 |
| 10 | macho | 39 | 53 | 52 | 54 | 49 | 53 | 50 | - | 40 | 46 | 53 | 44 | 46 | 36 | 44 | 36 | 49 | 46 | 45 | 38 | 38 | 39 | 45 | 38 |
| 11 | macho | 49 | 55 | * | 44 | 44 | - | 40 | - | 35 | 44 | 45 | 43 | 53 | 38 | 44 | 42 | 51 | 39 | 56 | 42 | 39 | 46 | 40 | 37 |
| 12 | macho | 45 | - | * | 50 | - | - | 47 | - | - | - | 50 | 49 | - | 43 | - | 47 | 44 | 53 | 43 | - | 47 | - | 39 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 48 | - | - | - | - | - | - | 48 | 43 | - | - | - | 38 | - |
| Média | | 46,7 | 49,5 | 50,8 | 48,8 | 47,2 | 49,4 | 46,3 | 48,6 | 40,5 | 42,7 | 43,6 | 43,2 | 46,5 | 35,5 | 40,2 | 36,8 | 45,7 | 44,2 | 46,4 | 43,4 | 44,9 | 47,5 | 42,7 | 45,3 |
| Desvio Padrão | | 5,2 | 5,6 | 3,9 | 3,3 | 5,5 | 3,1 | 4,1 | 5,7 | 3,4 | 6,2 | 4,9 | 3,7 | 5,8 | 6,0 | 3,6 | 7,0 | 3,6 | 6,8 | 6,4 | 3,5 | 3,8 | 9,9 | 4,7 | 10,1 |
| Intervalo de | | 36,2 | 38,4 | 43,1 | 42,2 | 36,1 | 43,3 | 38,1 | 37,1 | 33,7 | 30,2 | 33,9 | 35,7 | 34,9 | 23,5 | 33,0 | 22,8 | 38,5 | 30,5 | 33,6 | 36,4 | 37,4 | 27,7 | 33,3 | 25,1 |
| Confiança | | 57,1 | 60,7 | 58,5 | 55,4 | 58,2 | 55,6 | 54,6 | 60,1 | 47,2 | 55,2 | 53,4 | 50,6 | 58,0 | 47,5 | 47,4 | 50,7 | 53,0 | 57,8 | 59,2 | 50,3 | 52,5 | 67,2 | 52,1 | 65,5 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|------|--------|-------|-------|---------------------|--------|------|------|-----------------------|--------|------|---------------------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|------|------|------|--------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | Dose | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 47 | 42 | 45 | 50 | 47 | 42 | 45 | 58 | 46 | 40 | 41 | 42 | 32 | 51 | 57 | 50 | 70 | 40 | 42 | 50 | 46 | 47 | 45 | 56 |
| 2 | fêmea | 50 | 60 | 51 | 53 | 57 | 48 | 43 | 44 | 48 | 45 | 35 | 36 | 38 | 48 | 51 | 48 | 61 | 50 | 56 | # | 43 | 53 | 42 | 40 |
| 3 | fêmea | 42 | 45 | 46 | 55 | 62 | 46 | 55 | 51 | 26 | 44 | 41 | 38 | 27 | 52 | # | 50 | 54 | 52 | 42 | 38 | # | 51 | 45 | 52 |
| 4 | fêmea | 42 | 51 | 56 | 49 | 45 | 44 | 50 | - | 34 | 41 | 31 | 60 | 39 | 48 | 49 | 45 | 75 | 49 | 49 | 42 | 43 | 41 | 46 | 48 |
| 5 | fêmea | 49 | 55 | 38 | 47 | 51 | 49 | 51 | - | 33 | 30 | 55 | 46 | 47 | 50 | 46 | 52 | 59 | 36 | 41 | 53 | 44 | 40 | 40 | 37 |
| 6 | fêmea | # | 51 | 56 | 46 | 52 | 46 | - | - | 39 | 34 | 57 | 59 | 56 | 45 | 46 | 41 | 48 | 47 | 57 | 60 | 52 | 45 | 54 | 35 |
| 7 | fêmea | 49 | 50 | 49 | 45 | 44 | # | - | - | 42 | 35 | 37 | 39 | 41 | 55 | 54 | 52 | 52 | 56 | 37 | 55 | 43 | 48 | 52 | 55 |
| 8 | fêmea | 43 | 38 | 55 | 41 | 45 | 48 | - | - | 41 | 37 | 39 | 46 | 53 | 42 | 48 | 49 | 64 | 52 | 46 | 45 | 48 | 49 | 50 | 50 |
| 9 | fêmea | 49 | 53 | 49 | 41 | - | 50 | - | - | 50 | 53 | 48 | 35 | 40 | 51 | 47 | # | 51 | 55 | 39 | 37 | 37 | 48 | 45 | 50 |
| 10 | fêmea | 45 | - | 39 | 40 | - | 49 | - | - | 37 | 53 | 54 | 54 | 48 | 43 | 44 | 51 | 50 | 47 | 40 | 35 | 49 | 40 | - | 42 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 52 | 52 | 56 | 40 | 51 | 42 | 39 | 44 | 42 | 48 | 36 | 46 | 41 | 46 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 43 | 39 | 45 | 44 | - | - | - | - | 67 | - | - | - | 52 | - | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 43 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 46,2 | 49,4 | 48,4 | 46,7 | 50,4 | 46,9 | 48,8 | 51,0 | 40,7 | 42,3 | 44,4 | 45,0 | 43,0 | 47,9 | 48,1 | 48,2 | 55,5 | 50,9 | 44,6 | 46,2 | 44,3 | 46,6 | 46,4 | 46,5 |
| Desvio Padrão | | 3,3 | 6,8 | 6,5 | 5,1 | 6,5 | 2,6 | 4,8 | 7,0 | 8,0 | 7,6 | 9,1 | 8,5 | 8,6 | 4,4 | 5,1 | 3,7 | 9,9 | 8,8 | 7,5 | 8,3 | 4,1 | 4,4 | 4,5 | 7,5 |
| Intervalo de | | 39,7 | 35,9 | 35,4 | 36,4 | 37,5 | 41,7 | 39,2 | 37,0 | 24,8 | 27,0 | 26,2 | 27,9 | 25,9 | 39,1 | 37,9 | 40,8 | 35,8 | 33,2 | 29,6 | 29,6 | 36,0 | 37,7 | 37,4 | 31,5 |
| Confiança | | 52,8 | 63,0 | 61,4 | 57,0 | 63,3 | 52,1 | 58,4 | 65,0 | 56,7 | 57,5 | 62,7 | 62,1 | 60,1 | 56,7 | 58,3 | 55,6 | 75,3 | 68,6 | 59,7 | 62,8 | 52,6 | 55,5 | 55,5 | 61,5 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 35 - CREATININA SÉRICA EM mg/dl NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | | | | |
| 1 | macho | 0,45 | 0,48 | 0,47 | 0,46 | 0,51 | 0,51 | 0,47 | 0,50 | | | | | | | | 0,61 | 0,55 | 0,52 | 0,55 | 0,39 | 0,38 | 0,38 | 0,52 | 0,50 | 0,51 | 0,57 | 0,57 | 0,52 | 0,52 | 0,52 |
| 2 | macho | 0,48 | 0,45 | 0,48 | 0,48 | 0,49 | 0,53 | # | 0,58 | 0,56 | 0,61 | 0,59 | 0,56 | 0,56 | 0,31 | 0,36 | 0,36 | 0,57 | 0,55 | 0,58 | 0,51 | 0,60 | 0,53 | 0,53 | 0,53 | 0,50 | | | | | |
| 3 | macho | 0,49 | 0,47 | 0,48 | 0,44 | 0,43 | 0,52 | 0,46 | 0,44 | 0,59 | 0,59 | 0,53 | 0,51 | # | 0,31 | 0,31 | 0,41 | 0,58 | 0,56 | 0,56 | 0,54 | 0,56 | 0,53 | 0,53 | 0,52 | | | | | | |
| 4 | macho | 0,45 | 0,46 | 0,48 | 0,44 | 0,45 | 0,50 | 0,45 | 0,49 | 0,56 | 0,53 | 0,56 | 0,52 | 0,58 | 0,39 | 0,39 | 0,39 | 0,51 | 0,55 | 0,57 | 0,51 | 0,57 | 0,57 | 0,57 | 0,57 | | | | | | |
| 5 | macho | 0,49 | 0,44 | 0,48 | 0,44 | 0,49 | 0,47 | 0,47 | 0,45 | 0,58 | 0,53 | 0,59 | 0,59 | 0,52 | 0,39 | 0,42 | 0,31 | 0,56 | 0,61 | 0,60 | 0,52 | 0,53 | 0,57 | 0,57 | 0,58 | | | | | | |
| 6 | macho | 0,49 | 0,44 | 0,46 | 0,44 | 0,46 | 0,45 | 0,48 | 0,44 | 0,56 | 0,62 | 0,57 | 0,46 | 0,51 | 0,31 | 0,37 | 0,42 | 0,56 | 0,52 | 0,57 | 0,49 | 0,56 | 0,64 | # | 0,55 | | | | | | |
| 7 | macho | 0,45 | 0,45 | 0,44 | 0,42 | 0,42 | 0,47 | 0,42 | - | 0,57 | 0,58 | 0,54 | 0,51 | 0,54 | 0,35 | 0,43 | 0,43 | 0,54 | 0,56 | 0,60 | 0,53 | 0,55 | 0,56 | 0,56 | 0,58 | | | | | | |
| 8 | macho | 0,53 | 0,49 | 0,44 | 0,45 | 0,46 | 0,48 | 0,48 | - | 0,56 | 0,54 | 0,51 | 0,51 | 0,54 | 0,38 | 0,41 | 0,29 | 0,49 | 0,48 | 0,53 | 0,58 | 0,56 | 0,56 | 0,56 | 0,56 | | | | | | |
| 9 | macho | 0,46 | 0,45 | 0,47 | 0,42 | 0,46 | 0,47 | 0,41 | - | 0,56 | 0,53 | 0,56 | 0,49 | 0,55 | 0,36 | 0,50 | 0,46 | 0,51 | 0,54 | 0,47 | 0,55 | 0,55 | 0,53 | 0,53 | 0,53 | | | | | | |
| 10 | macho | 0,46 | 0,46 | 0,44 | 0,45 | 0,45 | 0,46 | 0,43 | - | 0,53 | 0,56 | 0,52 | 0,52 | 0,50 | 0,43 | 0,53 | 0,42 | 0,46 | 0,51 | 0,55 | 0,59 | 0,54 | 0,61 | 0,61 | 0,55 | | | | | | |
| 11 | macho | 0,46 | 0,46 | * | 0,45 | 0,43 | - | 0,45 | - | 0,55 | 0,51 | 0,61 | 0,51 | 0,51 | 0,44 | 0,50 | 0,49 | 0,48 | 0,48 | 0,53 | 0,50 | 0,50 | 0,56 | 0,56 | 0,58 | | | | | | |
| 12 | macho | 0,42 | - | * | 0,47 | - | - | 0,45 | - | - | - | 0,54 | 0,54 | - | - | - | 0,53 | 0,56 | 0,51 | - | 0,54 | - | - | - | - | | | | | | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 0,52 | - | - | - | - | - | - | 0,57 | 0,53 | - | - | - | - | - | | | | | | |
| Média | | 0,47 | 0,46 | 0,46 | 0,45 | 0,46 | 0,49 | 0,45 | 0,48 | 0,56 | 0,56 | 0,55 | 0,52 | 0,54 | 0,37 | 0,42 | 0,40 | 0,53 | 0,54 | 0,55 | 0,54 | 0,55 | 0,56 | 0,55 | 0,55 | | | | | | |
| Desvio Padrão | | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,05 | 0,02 | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,05 | 0,07 | 0,06 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,02 | 0,04 | 0,03 | 0,03 | | | | | | |
| Intervalo de | | 0,41 | 0,43 | 0,43 | 0,41 | 0,40 | 0,43 | 0,40 | 0,38 | 0,53 | 0,49 | 0,49 | 0,45 | 0,49 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,45 | 0,46 | 0,47 | 0,47 | 0,50 | 0,49 | 0,50 | 0,49 | | | | | | |
| Confiança | | 0,53 | 0,49 | 0,50 | 0,48 | 0,52 | 0,54 | 0,50 | 0,59 | 0,59 | 0,64 | 0,61 | 0,59 | 0,59 | 0,46 | 0,55 | 0,52 | 0,60 | 0,61 | 0,62 | 0,60 | 0,60 | 0,63 | 0,61 | 0,61 | | | | | | |

| n | Sexo Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------|---------------------|--------|-----------------------|------|--------|------|---------------------|------|------|--------|------|--|--|--|--|--|--|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | Satélite do 28 dias | | 90 dias de Tratamento | | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | | | | | | |
| 1 | fêmea | 0,55 | 0,52 | 0,56 | 0,54 | 0,55 | 0,50 | 0,56 | 0,52 | 0,56 | 0,58 | 0,64 | 0,66 | 0,75 | 0,53 | 0,54 | 0,57 | 0,50 | 0,52 | 0,56 | 0,52 | 0,58 | 0,57 | 0,55 | 0,62 | | | | | | |
| 2 | fêmea | 0,48 | 0,54 | 0,51 | 0,49 | 0,53 | 0,52 | 0,56 | 0,52 | 0,63 | 0,62 | 0,90 | 0,74 | 0,71 | 0,58 | 0,55 | 0,53 | 0,55 | 0,56 | 0,53 | 0,47 | 0,57 | 0,58 | 0,65 | 0,64 | | | | | | |
| 3 | fêmea | 0,53 | 0,54 | 0,47 | 0,53 | 0,47 | 0,52 | 0,55 | 0,52 | 0,54 | 0,52 | 0,93 | 0,74 | 0,61 | 0,58 | 0,55 | - | 0,48 | 0,48 | 0,58 | 0,58 | 0,49 | 0,63 | 0,64 | 0,64 | | | | | | |
| 4 | fêmea | 0,57 | 0,54 | 0,51 | 0,56 | 0,54 | 0,55 | 0,55 | - | 0,89 | 0,59 | 0,86 | # | 0,70 | 0,54 | 0,52 | 0,53 | 0,53 | 0,49 | # | 0,64 | 0,62 | 0,59 | 0,61 | 0,61 | | | | | | |
| 5 | fêmea | 0,54 | 0,49 | 0,51 | 0,51 | 0,50 | 0,52 | 0,50 | - | 0,72 | 0,91 | 0,72 | 0,65 | 0,73 | 0,53 | 0,52 | 0,52 | 0,56 | 0,56 | 0,57 | 0,55 | 0,65 | 0,63 | 0,54 | 0,64 | | | | | | |
| 6 | fêmea | 0,54 | 0,46 | 0,53 | 0,53 | 0,49 | 0,50 | - | - | 0,81 | 0,78 | 0,69 | 0,77 | 0,66 | 0,54 | 0,53 | 0,54 | 0,61 | 0,67 | 0,55 | 0,58 | 0,57 | 0,59 | 0,58 | 0,58 | | | | | | |
| 7 | fêmea | 0,53 | 0,49 | 0,52 | 0,50 | 0,46 | 0,51 | - | - | 0,68 | 0,85 | 0,78 | 0,70 | 0,54 | 0,51 | 0,56 | 0,55 | 0,60 | 0,64 | 0,56 | 0,56 | 0,64 | 0,60 | 0,55 | 0,62 | | | | | | |
| 8 | fêmea | 0,55 | 0,52 | 0,49 | 0,48 | 0,50 | 0,47 | - | - | 0,69 | 0,73 | 0,70 | 0,72 | 0,57 | 0,49 | 0,51 | 0,51 | 0,58 | 0,62 | 0,53 | 0,58 | 0,58 | 0,58 | 0,59 | 0,55 | | | | | | |
| 9 | fêmea | 0,50 | 0,53 | 0,55 | 0,56 | - | 0,56 | - | - | 0,76 | 0,70 | 0,52 | 0,72 | 0,55 | 0,47 | 0,51 | 0,47 | 0,53 | 0,53 | 0,54 | 0,59 | 0,54 | 0,60 | 0,57 | 0,56 | | | | | | |
| 10 | fêmea | 0,60 | - | 0,47 | 0,55 | - | 0,53 | - | - | 0,59 | 0,69 | 0,53 | 0,53 | 0,53 | 0,51 | 0,52 | 0,57 | 0,61 | 0,58 | 0,57 | 0,56 | 0,60 | 0,63 | - | 0,54 | | | | | | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 0,64 | 0,64 | 0,57 | 0,59 | 0,55 | 0,54 | 0,56 | 0,53 | 0,55 | 0,48 | 0,62 | 0,63 | 0,64 | - | - | | | | | | | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 0,71 | 0,48 | 0,52 | 0,50 | - | - | - | - | 0,56 | - | - | - | - | 0,59 | - | | | | | | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 0,51 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | | | | | |
| Média | | 0,54 | 0,51 | 0,51 | 0,53 | 0,51 | 0,52 | 0,54 | 0,52 | 0,68 | 0,69 | 0,69 | 0,67 | 0,62 | 0,53 | 0,53 | 0,53 | 0,55 | 0,56 | 0,56 | 0,57 | 0,59 | 0,60 | 0,59 | 0,60 | | | | | | |
| Desvio Padrão | | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,00 | 0,11 | 0,11 | 0,15 | 0,09 | 0,09 | 0,03 | 0,02 | 0,03 | 0,04 | 0,06 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 0,02 | 0,04 | 0,04 | | | | | | |
| Intervalo de | | 0,47 | 0,46 | 0,45 | 0,47 | 0,44 | 0,47 | 0,49 | 0,52 | 0,47 | 0,47 | 0,39 | 0,49 | 0,44 | 0,46 | 0,50 | 0,47 | 0,47 | 0,43 | 0,51 | 0,47 | 0,49 | 0,56 | 0,51 | 0,52 | | | | | | |
| Confiança | | 0,61 | 0,57 | 0,57 | 0,58 | 0,57 | 0,57 | 0,59 | 0,52 | 0,90 | 0,92 | 1,00 | 0,84 | 0,79 | 0,60 | 0,57 | 0,59 | 0,64 | 0,68 | 0,61 | 0,66 | 0,69 | 0,64 | 0,67 | 0,68 | | | | | | |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 36 - SÓDIO SÉRICO EM mEq/l NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|----|--|
| | | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | macho | 139 | 139 | 137 | 136 | 142 | 139 | 140 | 139 | 138 | 135 | 136 | 141 | 140 | 116 | 107 | 99 | 138 | 136 | 137 | 138 | 137 | 137 | 138 | 146 | | |
| 2 | macho | 140 | 140 | 139 | 139 | 142 | 141 | 141 | # | 148 | 123 | 137 | 138 | 139 | 98 | 106 | 103 | 138 | 138 | 137 | 138 | 136 | 144 | 143 | 140 | | |
| 3 | macho | 139 | 140 | 137 | 139 | 141 | 139 | 140 | 139 | 140 | 144 | 134 | # | # | 90 | 98 | 109 | 138 | 137 | 136 | 135 | 138 | 140 | 145 | 137 | | |
| 4 | macho | 138 | 140 | 138 | 138 | 141 | 141 | 137 | 140 | 134 | 143 | 138 | 139 | 138 | 105 | 117 | 113 | 137 | 137 | 139 | 134 | 137 | 142 | 139 | 139 | | |
| 5 | macho | 140 | 140 | 137 | 137 | 141 | 139 | 136 | 138 | 141 | 140 | 133 | 138 | 137 | 114 | 111 | 95 | 136 | 137 | 135 | 136 | 135 | 136 | 138 | 137 | | |
| 6 | macho | 141 | 142 | 138 | 140 | 142 | 139 | 137 | 137 | 138 | 140 | 146 | 137 | 138 | 97 | 108 | 120 | 136 | 138 | 137 | 135 | 135 | 142 | 140 | 140 | | |
| 7 | macho | 140 | 141 | 136 | # | 141 | 140 | 139 | - | 125 | 139 | 137 | 139 | 138 | 105 | 121 | 117 | 137 | 136 | 135 | 138 | 135 | 137 | 142 | 138 | | |
| 8 | macho | 139 | 141 | 139 | 138 | 139 | - | 139 | - | 138 | 137 | 141 | 137 | 137 | 117 | 125 | 88 | 136 | 135 | 135 | 136 | 137 | 140 | 143 | 143 | | |
| 9 | macho | 142 | 141 | 135 | 138 | 142 | 138 | 141 | - | 135 | 140 | 136 | 136 | 138 | 114 | 147 | 121 | 136 | 136 | 135 | 134 | 135 | 140 | 142 | 143 | | |
| 10 | macho | 141 | 142 | 137 | 136 | 139 | 137 | 138 | - | 145 | 139 | 139 | 138 | 140 | 118 | 148 | 127 | 137 | 136 | 133 | 137 | 133 | 142 | 143 | 135 | | |
| 11 | macho | 139 | 139 | * | 138 | 141 | - | 137 | - | 135 | 138 | 144 | 137 | 139 | 122 | 144 | 145 | 137 | 136 | 134 | 135 | 133 | 143 | 141 | 135 | | |
| 12 | macho | 137 | - | * | 137 | - | - | 138 | - | - | - | 136 | 137 | - | 132 | - | 147 | 136 | 137 | 134 | - | 135 | - | 132 | - | | |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 137 | - | - | - | - | - | - | 134 | 137 | - | - | - | 139 | - | | |
| Média | | 139,6 | 140,5 | 137,3 | 137,8 | 141,0 | 139,2 | 138,6 | 138,6 | 137,9 | 138,0 | 137,9 | 138,4 | 110,7 | 121,1 | 115,3 | 136,8 | 136,4 | 135,7 | 136,0 | 135,5 | 140,3 | 140,4 | 139,4 | | | |
| Desvio Padrão | | 1,4 | 1,0 | 1,3 | 1,3 | 1,1 | 1,3 | 1,7 | 1,1 | 6,0 | 5,6 | 3,7 | 1,4 | 1,1 | 11,9 | 17,8 | 18,3 | 0,8 | 1,1 | 1,7 | 1,5 | 1,6 | 2,6 | 3,3 | 3,5 | | |
| Intervalo de | | 137 | 138 | 135 | 135 | 139 | 137 | 135 | 136 | 126 | 127 | 131 | 135 | 136 | 87 | 85 | 79 | 135 | 134 | 132 | 133 | 132 | 135 | 134 | 132 | | |
| Confiança | | 142 | 143 | 140 | 140 | 143 | 142 | 142 | 141 | 150 | 149 | 145 | 141 | 141 | 135 | 157 | 152 | 139 | 139 | 139 | 139 | 139 | 146 | 147 | 146 | | |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|----|--|
| | | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | | | Satélite do 90 dias | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | |
| 1 | fêmea | 141 | 139 | 141 | 139 | 141 | 141 | 141 | 144 | 133 | 136 | 136 | 139 | 125 | 136 | 136 | 136 | 137 | 132 | 132 | 135 | 134 | 135 | 134 | 136 | | |
| 2 | fêmea | 139 | 140 | 142 | 139 | 141 | 141 | 139 | 139 | 130 | 135 | 126 | # | 131 | 151 | 135 | 134 | 138 | 135 | 132 | 135 | 134 | 138 | 134 | 134 | | |
| 3 | fêmea | 138 | 143 | 142 | 138 | 145 | 142 | 142 | 141 | 139 | 134 | 132 | 130 | 132 | 135 | 135 | 146 | 135 | 138 | 141 | 141 | 135 | 137 | 134 | 134 | | |
| 4 | fêmea | 140 | 142 | 145 | 136 | 142 | 141 | 140 | - | 135 | 135 | 131 | 130 | 135 | 138 | 136 | 148 | 133 | 133 | 141 | 140 | 139 | 134 | 135 | 134 | | |
| 5 | fêmea | 135 | 141 | 139 | 137 | 144 | 141 | 137 | - | 131 | 134 | 136 | 117 | 127 | 149 | 144 | 146 | 142 | 141 | 140 | 140 | 139 | 136 | 135 | 134 | | |
| 6 | fêmea | 139 | 141 | 142 | 139 | 141 | 141 | - | - | 134 | 128 | # | 144 | 129 | 146 | 145 | 146 | 141 | 139 | 141 | 138 | 140 | 134 | 132 | 133 | | |
| 7 | fêmea | 138 | 140 | 140 | 141 | 141 | 145 | - | - | 131 | 130 | 130 | 131 | 123 | 148 | 146 | 143 | 141 | 138 | 139 | 141 | 142 | 136 | 133 | 134 | | |
| 8 | fêmea | 140 | 139 | 140 | 139 | 140 | 144 | - | - | 136 | 129 | 134 | 138 | 138 | 145 | 145 | 145 | 141 | 141 | 140 | 138 | 142 | 135 | 133 | 132 | | |
| 9 | fêmea | 137 | 142 | 141 | 137 | - | 140 | - | - | 133 | 137 | 134 | 129 | 137 | 144 | 145 | 131 | 142 | 142 | 134 | 140 | 139 | 132 | 133 | 134 | | |
| 10 | fêmea | 135 | - | 142 | 137 | - | - | - | - | 130 | 126 | 135 | 134 | 136 | 147 | 146 | 146 | 140 | 141 | 131 | 135 | 134 | 135 | - | 138 | | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 131 | 132 | 136 | 134 | 136 | 147 | 146 | 144 | 134 | 139 | 135 | 137 | 141 | 132 | - | - | | |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 136 | 135 | 136 | 134 | - | - | - | - | 140 | - | - | - | 133 | - | - | | |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 135 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | |
| Média | | 138,2 | 140,8 | 141,4 | 138,2 | 141,9 | 141,8 | 139,8 | 141,3 | 133,0 | 132,7 | 133,2 | 132,9 | 131,9 | 144,2 | 141,7 | 142,3 | 138,5 | 138,3 | 136,9 | 138,2 | 138,1 | 134,8 | 133,7 | 134,3 | | |
| Desvio Padrão | | 2,0 | 1,4 | 1,6 | 1,5 | 1,7 | 1,6 | 1,9 | 2,5 | 2,8 | 3,6 | 3,2 | 7,0 | 5,0 | 5,4 | 5,0 | 5,8 | 3,3 | 3,3 | 4,1 | 2,4 | 3,2 | 1,9 | 1,0 | 1,6 | | |
| Intervalo de | | 134 | 138 | 138 | 135 | 138 | 138 | 136 | 136 | 127 | 125 | 127 | 119 | 122 | 133 | 132 | 131 | 132 | 132 | 129 | 133 | 132 | 131 | 132 | 131 | | |
| Confiança | | 142 | 144 | 145 | 141 | 145 | 145 | 144 | 146 | 139 | 140 | 139 | 147 | 142 | 155 | 152 | 154 | 145 | 145 | 145 | 143 | 145 | 138 | 136 | 138 | | |

- óboto; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 37 - POTÁSSIO SÉRICO EM mEq/l NOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | macho | 4,50 | 4,40 | 4,50 | # | 4,50 | 5,30 | 4,80 | 4,30 | 5,00 | 4,40 | 4,60 | 5,20 | 4,90 | 4,20 | 3,50 | 3,30 | 5,20 | 4,80 | 4,80 | 4,20 | 4,10 | 4,90 | 4,80 | 4,80 |
| 2 | macho | 4,10 | 4,50 | 4,80 | 4,60 | 3,60 | 4,10 | 4,90 | 6,40 | 4,60 | 4,30 | 4,20 | 5,00 | 4,50 | 3,10 | 3,50 | 3,30 | 4,50 | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 5,00 | 4,60 | 5,00 | |
| 3 | macho | 4,30 | 4,80 | 4,70 | 4,50 | 4,50 | 4,60 | 4,50 | 4,30 | 4,90 | 5,00 | 5,10 | 4,80 | 5,50 | 3,00 | 3,20 | 3,40 | 4,60 | 4,60 | 4,40 | 4,10 | 4,20 | 4,90 | 4,90 | 4,90 |
| 4 | macho | 4,40 | 4,80 | 4,50 | 4,80 | 4,40 | 3,80 | 5,00 | 4,90 | 4,70 | 5,10 | 4,50 | 4,60 | 4,80 | 3,60 | 3,60 | 3,50 | 4,10 | 4,40 | 4,30 | 4,60 | 4,30 | 4,90 | 4,50 | 4,80 |
| 5 | macho | # | 5,30 | 5,10 | 4,60 | 4,40 | 4,50 | 4,70 | 4,90 | 4,90 | 4,70 | 4,30 | 4,00 | 4,70 | 3,60 | 3,50 | 2,90 | 4,30 | 4,40 | 4,40 | 4,90 | 4,20 | 5,30 | 4,90 | 5,00 |
| 6 | macho | 3,80 | 4,30 | 4,60 | 4,80 | 3,70 | 5,60 | 4,90 | 4,80 | 4,50 | 4,00 | 4,80 | 4,20 | 3,60 | 3,60 | 3,30 | 4,40 | 4,50 | 4,30 | 4,40 | 4,10 | 4,00 | 4,40 | 4,70 | 4,50 |
| 7 | macho | 4,50 | 4,70 | 4,50 | 4,50 | 4,40 | 4,40 | 4,50 | - | 4,10 | 4,40 | 4,90 | 4,30 | 4,40 | 3,40 | 3,90 | 3,90 | 4,40 | 4,00 | 4,40 | 3,70 | 4,80 | 4,30 | 4,70 | 4,80 |
| 8 | macho | 4,30 | 4,00 | 5,00 | 5,00 | 4,80 | 4,50 | 5,10 | - | 4,80 | 4,50 | 4,70 | 4,40 | 4,80 | 3,80 | 3,80 | 2,90 | 5,30 | 4,90 | 4,10 | 3,90 | 4,30 | 4,30 | 4,50 | 4,60 |
| 9 | macho | 4,70 | 4,60 | 4,80 | 4,50 | 4,60 | 5,30 | 4,70 | - | 4,60 | 5,00 | 5,20 | 5,40 | 4,00 | 4,00 | 4,80 | 4,10 | 4,60 | 4,60 | 4,70 | 3,60 | 3,90 | 4,70 | 5,10 | 4,30 |
| 10 | macho | 4,80 | 4,10 | 5,10 | 5,20 | 4,90 | 5,00 | 4,70 | - | 5,00 | 4,50 | 5,00 | 5,20 | 4,00 | 3,80 | 4,60 | 3,70 | 4,50 | 4,30 | 4,00 | 3,90 | 3,70 | 3,80 | 4,30 | 3,90 |
| 11 | macho | 4,50 | 5,00 | * | 4,80 | 4,50 | - | 4,80 | - | 5,10 | 4,50 | 4,50 | 5,10 | 4,60 | 3,90 | 5,30 | 5,00 | 4,50 | 4,50 | 4,70 | 4,10 | 4,40 | 4,80 | 4,90 | 3,70 |
| 12 | macho | 4,90 | - | * | 4,90 | - | - | 4,80 | - | - | - | 4,00 | 4,10 | - | 4,10 | - | 4,50 | 4,80 | 4,50 | 3,60 | - | 3,80 | - | 4,10 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 4,30 | - | - | - | - | - | - | 3,80 | 3,90 | - | - | - | 4,50 | - |
| Média | | 4,44 | 4,59 | 4,76 | 4,75 | 4,39 | 4,71 | 4,78 | 4,93 | 4,75 | 4,58 | 4,62 | 4,69 | 4,53 | 3,68 | 3,91 | 3,74 | 4,61 | 4,42 | 4,31 | 4,13 | 4,17 | 4,66 | 4,65 | 4,57 |
| Desvio Padrão | | 0,31 | 0,39 | 0,24 | 0,23 | 0,40 | 0,57 | 0,18 | 0,77 | 0,29 | 0,34 | 0,37 | 0,49 | 0,52 | 0,37 | 0,68 | 0,66 | 0,34 | 0,30 | 0,34 | 0,38 | 0,30 | 0,42 | 0,28 | 0,44 |
| Intervalo de | | 3,81 | 3,82 | 4,28 | 4,29 | 3,59 | 3,56 | 4,42 | 3,39 | 4,17 | 3,91 | 3,89 | 3,72 | 3,49 | 2,93 | 2,54 | 2,43 | 3,92 | 3,82 | 3,63 | 3,37 | 3,57 | 3,82 | 4,10 | 3,70 |
| Confiança | | 5,06 | 5,36 | 5,24 | 5,20 | 5,19 | 5,86 | 5,14 | 6,48 | 5,32 | 5,26 | 5,36 | 5,67 | 5,57 | 4,42 | 5,28 | 5,05 | 5,30 | 5,01 | 4,99 | 4,88 | 4,76 | 5,51 | 5,21 | 5,45 |

| n | Sexo | Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | |
|---------------|-------|------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|
| | | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | |
| | | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope |
| 1 | fêmea | 5,30 | 4,40 | 4,20 | 3,90 | 4,20 | 4,20 | 4,80 | 5,00 | 4,60 | 4,20 | 4,60 | 5,00 | 4,20 | 4,20 | # | 4,10 | 4,10 | 4,40 | 4,20 | 3,80 | 3,90 | 4,20 | 4,20 | 4,20 |
| 2 | fêmea | 4,70 | 4,60 | 4,40 | 4,00 | 4,70 | 4,10 | 4,00 | 5,00 | 4,30 | 4,40 | 4,30 | # | 4,80 | 4,90 | 4,10 | 4,00 | 4,00 | 4,20 | 4,10 | 4,90 | 4,20 | 4,10 | 3,70 | 4,00 |
| 3 | fêmea | 4,60 | 4,90 | 4,60 | 4,20 | 4,40 | 4,10 | 4,40 | 4,40 | 4,70 | 4,70 | 4,60 | 4,30 | 4,40 | 4,10 | 4,00 | 4,90 | 5,20 | 4,90 | 4,30 | 4,00 | 4,30 | 4,10 | 3,60 | 3,70 |
| 4 | fêmea | 3,70 | 4,70 | 4,90 | 4,40 | 4,20 | 4,70 | 4,30 | - | 4,70 | 4,50 | 4,70 | 4,60 | 4,70 | 4,10 | 4,40 | 4,50 | 4,90 | 3,90 | 4,10 | 3,80 | 4,10 | 3,60 | 3,80 | 4,30 |
| 5 | fêmea | 4,60 | 4,30 | 4,40 | 4,60 | 4,80 | 4,50 | 4,80 | - | 4,40 | 4,50 | 4,80 | 4,20 | 4,60 | 4,60 | 4,40 | 4,40 | 5,50 | 4,50 | 4,80 | 4,60 | 4,00 | 4,00 | 4,50 | 4,10 |
| 6 | fêmea | 4,10 | 4,80 | 4,80 | 4,30 | 4,70 | # | - | - | 4,90 | 4,50 | 3,60 | 4,20 | # | 4,40 | 4,90 | 4,80 | 4,00 | 5,10 | 5,00 | 4,50 | 4,50 | 4,40 | 5,20 | 3,80 |
| 7 | fêmea | 4,00 | 5,10 | 4,60 | 4,10 | 4,20 | 4,40 | - | - | 4,50 | 4,40 | 5,30 | 4,90 | 4,30 | 4,80 | 4,60 | 4,60 | 5,00 | 4,40 | 4,60 | 4,60 | 4,10 | 4,10 | 4,40 | 4,30 |
| 8 | fêmea | 3,80 | 4,50 | 5,00 | 4,50 | 4,50 | 4,60 | - | - | 4,90 | 4,60 | 4,60 | 5,00 | 4,40 | 4,70 | 4,90 | 4,00 | 4,00 | 4,20 | 5,20 | 4,60 | 4,30 | 4,00 | 3,90 | 4,60 |
| 9 | fêmea | 4,50 | 4,70 | 4,50 | 4,30 | - | 3,90 | - | - | 5,20 | 4,70 | 4,20 | 4,60 | 4,40 | 4,90 | 4,80 | 3,90 | 5,10 | 5,20 | 4,00 | 4,30 | 4,70 | 4,60 | 4,10 | 3,70 |
| 10 | fêmea | 4,00 | - | 4,50 | 4,00 | - | 4,30 | - | - | 4,80 | 5,10 | 4,10 | 5,10 | 4,70 | 4,00 | 4,30 | 4,90 | 5,00 | 4,50 | 4,60 | 4,10 | 3,70 | 4,20 | - | 3,90 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 5,10 | 5,00 | 4,10 | 4,40 | 4,20 | 4,50 | 4,10 | 4,70 | 4,30 | 5,10 | 3,60 | 4,00 | 3,50 | 4,50 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 5,00 | 4,20 | 4,70 | 4,30 | - | - | - | - | 4,80 | - | - | - | 4,40 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 4,10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 4,33 | 4,67 | 4,59 | 4,23 | 4,46 | 4,31 | 4,46 | 4,80 | 4,74 | 4,63 | 4,43 | 4,64 | 4,45 | 4,47 | 4,45 | 4,44 | 4,65 | 4,60 | 4,41 | 4,29 | 4,12 | 4,18 | 4,16 | 4,06 |
| Desvio Padrão | | 0,49 | 0,25 | 0,25 | 0,23 | 0,25 | 0,26 | 0,34 | 0,35 | 0,28 | 0,28 | 0,44 | 0,33 | 0,21 | 0,33 | 0,34 | 0,38 | 0,57 | 0,42 | 0,48 | 0,37 | 0,34 | 0,27 | 0,50 | 0,30 |
| Intervalo de | | 3,34 | 4,17 | 4,10 | 3,77 | 3,96 | 3,79 | 3,77 | 4,11 | 4,18 | 4,08 | 3,55 | 3,97 | 4,03 | 3,80 | 3,78 | 3,68 | 3,51 | 3,77 | 3,46 | 3,55 | 3,43 | 3,65 | 3,16 | 3,47 |
| Confiança | | 5,32 | 5,17 | 5,08 | 4,69 | 4,96 | 4,83 | 5,15 | 5,49 | 5,30 | 5,19 | 5,30 | 5,30 | 4,88 | 5,14 | 5,12 | 5,20 | 5,78 | 5,43 | 5,36 | 5,04 | 4,80 | 4,72 | 5,15 | 4,65 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 38 - MASSA RELATIVA DO FÍGADO DOS CAMUNDONGOS APÓS DOSE ÚNICA DE XAROPE DE GUACO (*Mikania laevigata*)

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|---------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | machos | 4,23 | 4,32 | 3,84 | 4,23 | 5,34 | 4,19 | 4,20 | - |
| 2 | | 4,91 | 3,74 | 4,90 | # | 4,72 | 4,37 | 4,06 | 4,09 |
| 3 | | 4,62 | 4,03 | 4,39 | 4,56 | 4,33 | 4,13 | 4,66 | - |
| 4 | | 4,87 | 4,54 | 4,69 | 4,12 | 5,48 | 4,10 | 3,95 | - |
| 5 | | 4,74 | 3,50 | 4,30 | 3,93 | 4,36 | 4,96 | # | - |
| 6 | | 4,51 | 5,02 | # | 3,83 | 4,62 | 4,41 | 4,52 | - |
| 7 | | 4,41 | 4,91 | 4,08 | 4,30 | 3,89 | 4,92 | 4,07 | 4,37 |
| 8 | | 5,40 | 4,44 | 4,27 | 7,71 | 3,58 | 3,40 | 4,37 | - |
| 9 | | 5,73 | 3,95 | 3,92 | 4,38 | 5,04 | 5,36 | 4,22 | - |
| 10 | | 4,31 | 4,72 | 4,52 | 4,03 | 4,62 | 4,17 | 4,49 | 5,07 |
| Média | | 4,77 | 4,32 | 4,32 | 4,57 | 4,60 | 4,40 | 4,28 | 4,51 |
| Desvio Padrão | | 0,48 | 0,50 | 0,35 | 1,20 | 0,60 | 0,55 | 0,24 | 0,50 |
| Intervalo | | 3,81 | 3,31 | 3,63 | 2,16 | 3,40 | 3,29 | 3,80 | 3,50 |
| de confiança | | 5,73 | 5,33 | 5,02 | 6,97 | 5,79 | 5,51 | 4,76 | 5,52 |

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|---------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | fêmeas | 4,79 | 3,41 | 4,21 | 4,46 | 4,32 | 4,14 | 4,53 | - |
| 2 | | 4,69 | 4,14 | - | 4,79 | # | 4,22 | 4,59 | 4,22 |
| 3 | | 4,59 | 4,46 | 3,51 | 4,81 | - | 3,53 | 4,13 | - |
| 4 | | 4,67 | 3,07 | 4,09 | 4,04 | 4,75 | # | 4,13 | - |
| 5 | | 4,44 | 4,14 | 4,24 | 4,29 | 4,29 | 4,01 | 4,38 | - |
| 6 | | 4,36 | 4,51 | 3,92 | 4,78 | 4,52 | 4,56 | - | 3,92 |
| 7 | | # | 4,02 | 3,85 | 4,55 | 3,35 | 4,52 | 3,86 | - |
| 8 | | 4,35 | 3,19 | 3,94 | 4,88 | - | 4,46 | 4,35 | 3,58 |
| 9 | | 4,41 | 4,21 | 3,79 | 4,11 | 4,31 | 4,31 | 3,91 | - |
| 10 | | 4,45 | 4,55 | 3,86 | 4,43 | 3,74 | 4,24 | 4,61 | - |
| Média | | 4,53 | 3,97 | 3,93 | 4,51 | 4,18 | 4,22 | 4,28 | 3,91 |
| Desvio Padrão | | 0,16 | 0,55 | 0,23 | 0,30 | 0,48 | 0,32 | 0,28 | 0,32 |
| Intervalo | | 4,21 | 2,87 | 3,48 | 3,91 | 3,23 | 3,59 | 3,71 | 3,27 |
| de confiança | | 4,85 | 5,07 | 4,39 | 5,12 | 5,14 | 4,85 | 4,84 | 4,55 |

- óbito; # fora do intervalo de confiança

TABELA 39 - MASSA DO FÍGADO EM PERCENTUAL DOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DEM. *laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo / Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 3,87 | 3,67 | 3,37 | 3,62 | 3,80 | 3,36 | 3,41 | 3,79 | 3,78 | 3,68 | 3,93 | 3,71 | 3,54 | 3,57 | 3,66 | 3,77 | 3,13 | 3,29 | 3,59 | 3,61 | 3,19 | 3,43 | 3,12 | 4,09 |
| 2 | macho | 3,73 | 3,26 | 3,37 | 3,97 | # | 3,60 | 3,17 | # | 3,87 | 3,80 | 3,58 | 4,23 | 4,24 | 3,57 | 3,64 | 4,06 | 3,48 | 3,62 | 2,91 | 3,36 | 3,84 | 3,47 | 3,45 | 3,74 |
| 3 | macho | 3,80 | 3,74 | 3,74 | 3,92 | 3,97 | 3,64 | 3,46 | 3,93 | 3,62 | 3,63 | 3,85 | 4,29 | 3,70 | 3,70 | 3,43 | 3,65 | 3,24 | 3,13 | 3,52 | 3,08 | 3,14 | 3,66 | 4,00 | 3,61 |
| 4 | macho | 3,95 | 4,00 | 3,16 | 3,61 | 3,73 | 3,85 | 3,74 | 3,91 | 3,92 | 3,77 | 3,79 | 4,17 | 4,43 | 3,51 | 4,01 | 3,49 | 3,74 | 3,56 | 3,44 | 3,32 | 3,59 | 3,27 | 3,03 | 3,51 |
| 5 | macho | 3,70 | 3,56 | 3,62 | 3,65 | 3,66 | 3,78 | 3,33 | 3,90 | 3,65 | 4,50 | 3,88 | 4,44 | 4,63 | 3,81 | 3,79 | 3,46 | 3,14 | # | 3,09 | 3,58 | 3,61 | # | 3,29 | 3,11 |
| 6 | macho | 3,59 | 3,85 | 3,64 | 3,76 | 3,79 | 3,51 | 3,62 | 3,74 | 3,80 | 3,43 | 3,60 | 4,40 | 3,90 | 3,55 | 3,65 | 3,00 | 2,79 | 3,6 | 2,94 | 3,65 | 3,69 | 3,42 | 3,65 | 3,51 |
| 7 | macho | 3,81 | 3,82 | 3,68 | 3,92 | 3,87 | 3,52 | 3,34 | - | 4,09 | 3,66 | 3,79 | 4,37 | 4,43 | # | 3,68 | 3,91 | 3,56 | 3,13 | 2,98 | 3,43 | 3,71 | 3,55 | 3,59 | 3,36 |
| 8 | macho | 3,76 | 3,38 | 3,62 | 3,83 | 3,81 | 3,54 | 3,81 | - | # | 4,34 | 4,00 | 4,15 | 3,96 | 3,47 | 3,41 | 3,54 | 3,61 | 3,25 | 3,01 | 3,62 | 3,70 | 3,63 | 3,10 | 3,81 |
| 9 | macho | 4,01 | 3,79 | 3,43 | 3,39 | 3,61 | 3,68 | 3,48 | - | 3,73 | 3,91 | 3,54 | 4,00 | 3,94 | 3,58 | 4,01 | 3,74 | # | 3,78 | 3,96 | 3,21 | 3,59 | 3,49 | 3,54 | 3,52 |
| 10 | macho | 4,08 | 3,83 | 3,15 | 3,18 | 3,55 | 3,82 | 3,55 | - | 3,70 | # | 4,17 | 4,51 | 3,85 | 3,50 | 3,82 | 4,42 | 4,21 | 3,65 | 4,07 | 3,11 | 3,25 | 3,43 | 3,81 | 3,12 |
| 11 | macho | 3,77 | 3,47 | * | 3,54 | 3,84 | - | 3,30 | - | 3,70 | 3,77 | 4,38 | 4,07 | 4,39 | 3,53 | 3,85 | 3,97 | 3,68 | 3,5 | 3,48 | 3,71 | 3,47 | 3,77 | 3,28 | 3,19 |
| 12 | macho | 3,99 | - | * | 3,20 | - | - | 3,94 | - | - | - | 4,28 | 4,01 | - | 3,93 | - | 4,32 | 3,45 | 3,46 | 3,59 | - | 3,54 | - | 3,62 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 4,12 | - | - | - | - | - | - | 3,3 | 3,52 | - | - | - | - | - |
| Média | | 3,84 | 3,67 | 3,48 | 3,63 | 3,76 | 3,63 | 3,51 | 3,85 | 3,79 | 3,85 | 3,92 | 4,20 | 4,09 | 3,61 | 3,72 | 3,78 | 3,46 | 3,44 | 3,39 | 3,43 | 3,53 | 3,51 | 3,46 | 3,51 |
| Desvio Padrão | | 0,14 | 0,23 | 0,21 | 0,27 | 0,13 | 0,16 | 0,23 | 0,08 | 0,14 | 0,33 | 0,27 | 0,23 | 0,35 | 0,14 | 0,20 | 0,39 | 0,38 | 0,21 | 0,38 | 0,23 | 0,22 | 0,14 | 0,30 | 0,30 |
| Intervalo de | | 3,55 | 3,22 | 3,05 | 3,09 | 3,51 | 3,32 | 3,05 | 3,69 | 3,50 | 3,19 | 3,38 | 3,74 | 3,39 | 3,32 | 3,32 | 2,99 | 2,70 | 3,01 | 2,63 | 2,97 | 3,08 | 3,22 | 2,86 | 2,90 |
| Confiança | | 4,13 | 4,12 | 3,91 | 4,17 | 4,02 | 3,94 | 3,97 | 4,02 | 4,07 | 4,51 | 4,45 | 4,65 | 4,79 | 3,90 | 4,12 | 4,56 | 4,21 | 3,87 | 4,16 | 3,88 | 3,97 | 3,80 | 4,06 | 4,12 |

| n | Sexo / Dose | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 2,90 | 3,48 | 3,74 | 3,33 | 3,53 | 3,53 | 3,24 | 3,73 | 3,49 | 3,32 | 3,45 | 3,77 | 3,75 | 3,66 | 3,51 | 3,62 | 3,51 | 3,41 | 3,00 | 3,60 | 3,37 | 3,74 | 3,54 | 3,76 |
| 2 | fêmea | 3,79 | 3,41 | 3,65 | 3,31 | 3,37 | 3,40 | 3,41 | 3,88 | 3,70 | 3,73 | 3,75 | 3,70 | 4,19 | 3,87 | 3,69 | 3,98 | 3,38 | 3,11 | 2,79 | 3,43 | 3,58 | 3,33 | 3,24 | 3,36 |
| 3 | fêmea | 3,36 | 3,55 | 3,53 | 3,07 | 3,49 | 2,95 | 3,92 | 3,72 | 3,73 | 3,79 | 3,80 | 3,91 | 3,64 | 3,86 | 3,70 | 3,74 | # | 3,51 | 3,47 | 3,91 | 3,37 | 3,63 | 3,42 | 3,46 |
| 4 | fêmea | 3,03 | 3,25 | 3,32 | 3,21 | 3,58 | 3,49 | 3,36 | - | 3,54 | 3,53 | 3,54 | 3,68 | 3,96 | 3,71 | 3,75 | 3,56 | 3,24 | 3,23 | 3,10 | 3,14 | 3,69 | 3,18 | 3,18 | 3,19 |
| 5 | fêmea | 3,64 | 3,15 | 3,66 | 3,39 | 3,40 | 3,35 | 3,73 | - | 3,60 | 3,78 | 3,81 | 3,72 | 3,73 | 3,87 | 3,76 | 4,44 | 3,36 | 3,21 | 3,22 | 3,35 | 3,37 | 3,64 | 3,08 | 2,93 |
| 6 | fêmea | 3,17 | 3,06 | 3,40 | 3,34 | 3,23 | 3,38 | - | 4,04 | # | 3,66 | 3,81 | 4,06 | 3,71 | 3,42 | 3,61 | 3,38 | 3,40 | 2,94 | 3,16 | 3,58 | 3,45 | 3,30 | 3,46 | |
| 7 | fêmea | 3,34 | 3,61 | 3,67 | 3,59 | 3,51 | 3,21 | - | 4,30 | 3,57 | 3,36 | 3,70 | 3,71 | 3,66 | 3,51 | 3,72 | 3,44 | 3,45 | 3,22 | 3,63 | 3,05 | 3,25 | 2,98 | 3,14 | |
| 8 | fêmea | 3,69 | 3,57 | 3,71 | 3,56 | 3,18 | 2,87 | - | 3,33 | 3,72 | 3,43 | 3,49 | 3,85 | 3,55 | 3,87 | 3,68 | 3,51 | 3,51 | 3,23 | 3,08 | 3,20 | 3,80 | 3,14 | 3,37 | |
| 9 | fêmea | 3,31 | 3,04 | 3,54 | 3,34 | - | 3,40 | - | 4,01 | 3,39 | 3,91 | 3,49 | 4,14 | 3,68 | 3,67 | 3,57 | 3,31 | 3,36 | # | 3,29 | 3,38 | 3,09 | 3,18 | 3,50 | |
| 10 | fêmea | 3,29 | - | 3,20 | 3,03 | - | 3,54 | - | 5,50 | 3,36 | # | 3,87 | 4,05 | 3,60 | 3,65 | 3,54 | 3,15 | 2,95 | 3,19 | 3,46 | 3,54 | 3,37 | - | 3,13 | |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 4,02 | 3,65 | 3,91 | 3,94 | 3,89 | 3,73 | 3,77 | 4,06 | 3,22 | 3,12 | 2,79 | 3,03 | 3,23 | 2,87 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 3,66 | 4,01 | 3,98 | 4,14 | - | - | - | - | 3,15 | - | - | - | 3,52 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 3,35 | 3,35 | 3,54 | 3,32 | 3,41 | 3,31 | 3,53 | 3,78 | 3,93 | 3,59 | 3,69 | 3,76 | 3,93 | 3,72 | 3,66 | 3,77 | 3,35 | 3,28 | 3,10 | 3,37 | 3,40 | 3,41 | 3,23 | 3,33 |
| Desvio Padrão | | 0,29 | 0,23 | 0,18 | 0,18 | 0,14 | 0,23 | 0,28 | 0,09 | 0,59 | 0,17 | 0,22 | 0,16 | 0,19 | 0,11 | 0,13 | 0,28 | 0,12 | 0,18 | 0,22 | 0,27 | 0,19 | 0,28 | 0,17 | 0,24 |
| Intervalo de | | 2,78 | 2,90 | 3,18 | 2,95 | 3,12 | 2,85 | 2,97 | 3,60 | 2,74 | 3,25 | 3,25 | 3,44 | 3,54 | 3,50 | 3,40 | 3,22 | 3,11 | 2,92 | 2,66 | 2,83 | 3,02 | 2,85 | 2,89 | 2,86 |
| Confiança | | 3,92 | 3,80 | 3,90 | 3,68 | 3,70 | 3,78 | 4,10 | 3,96 | 5,12 | 3,93 | 4,13 | 4,07 | 4,31 | 3,93 | 3,93 | 4,33 | 3,59 | 3,65 | 3,53 | 3,91 | 3,78 | 3,96 | 3,57 | 3,80 |

- ôbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 40 - MASSA RELATIVA DO RIM ESQUERDO DOS CAMUNDONGOS APÓS DOSE ÚNICA DE XAROPE DE GUACO (*Mikania laevigata*)

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | machos | 0,52 | 0,60 | 0,49 | 0,52 | 0,60 | 0,58 | 0,47 | - |
| 2 | | 0,56 | 0,51 | 0,49 | 0,67 | 0,54 | 0,51 | 0,59 | 0,42 |
| 3 | | 0,51 | 0,57 | 0,49 | 0,51 | 0,56 | 0,47 | 0,58 | - |
| 4 | | 0,52 | 0,50 | 0,46 | 0,60 | 0,58 | 0,52 | 0,48 | - |
| 5 | | 0,56 | 0,49 | 0,49 | 0,54 | 0,52 | 0,54 | 0,54 | - |
| 6 | | 0,64 | 0,50 | 0,65 | 0,50 | 0,52 | 0,56 | 0,65 | - |
| 7 | | 0,70 | 0,56 | 0,56 | 0,59 | 0,45 | 0,61 | 0,56 | 0,57 |
| 8 | | 0,72 | 0,54 | 0,52 | 0,55 | 0,42 | 0,51 | 0,61 | - |
| 9 | | 0,66 | 0,45 | 0,53 | 0,59 | 0,56 | 0,58 | 0,41 | - |
| 10 | | 0,52 | 0,53 | 0,50 | 0,61 | 0,53 | 0,60 | 0,56 | 0,56 |
| Média | | 0,59 | 0,53 | 0,52 | 0,57 | 0,53 | 0,55 | 0,55 | 0,52 |
| Desvio Padrão | | 0,08 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 0,06 | 0,05 | 0,07 | 0,08 |
| Intervalo de confiança | | 0,43 | 0,44 | 0,41 | 0,46 | 0,42 | 0,46 | 0,40 | 0,35 |
| | | 0,75 | 0,61 | 0,63 | 0,67 | 0,64 | 0,64 | 0,69 | 0,68 |

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | fêmeas | 0,48 | 0,33 | 0,38 | 0,46 | 0,45 | 0,52 | 0,45 | - |
| 2 | | 0,52 | 0,48 | - | 0,53 | # | 0,47 | 0,50 | 0,49 |
| 3 | | 0,49 | 0,43 | 0,45 | 0,48 | - | 0,42 | 0,44 | - |
| 4 | | 0,45 | 0,40 | 0,43 | 0,46 | 0,48 | 0,46 | 0,41 | - |
| 5 | | 0,54 | 0,43 | 0,47 | 0,50 | 0,41 | 0,50 | 0,45 | - |
| 6 | | 0,43 | 0,42 | 0,42 | 0,50 | 0,48 | 0,45 | - | 0,39 |
| 7 | | 0,42 | 0,39 | 0,45 | 0,51 | 0,45 | 0,48 | 0,45 | - |
| 8 | | 0,44 | 0,41 | 0,44 | 0,51 | - | 0,38 | 0,46 | 0,50 |
| 9 | | 0,51 | 0,40 | 0,44 | 0,41 | 0,44 | 0,42 | 0,44 | - |
| 10 | | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,45 | 0,47 | 0,49 | 0,50 | - |
| Média | | 0,47 | 0,41 | 0,43 | 0,48 | 0,45 | 0,46 | 0,46 | 0,46 |
| Desvio Padrão | | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,06 |
| Intervalo de confiança | | 0,39 | 0,34 | 0,38 | 0,41 | 0,40 | 0,37 | 0,40 | 0,34 |
| | | 0,56 | 0,49 | 0,48 | 0,55 | 0,50 | 0,54 | 0,51 | 0,58 |

- óbito; # fora do intervalo de confiança

TABELA 41 - MASSA RELATIVA DO RIM DIREITO DOS CAMUNDONGOS APÓS DOSE ÚNICA DE XAROPE DE GUACO (*Mikania laevigata*)

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|---------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | machos | 0,52 | 0,63 | 0,54 | 0,51 | 0,61 | 0,62 | 0,53 | - |
| 2 | | 0,60 | 0,54 | 0,51 | 0,65 | 0,56 | 0,55 | 0,60 | 0,50 |
| 3 | | 0,62 | 0,59 | 0,52 | 0,57 | 0,56 | 0,53 | 0,64 | - |
| 4 | | 0,61 | 0,55 | 0,51 | 0,60 | 0,55 | 0,56 | 0,49 | - |
| 5 | | 0,62 | 0,44 | 0,47 | 0,49 | 0,52 | 0,58 | 0,54 | - |
| 6 | | 0,64 | 0,54 | 0,64 | 0,53 | 0,56 | 0,61 | 0,66 | - |
| 7 | | 0,66 | 0,56 | 0,57 | 0,64 | 0,43 | 0,63 | 0,54 | 0,52 |
| 8 | | 0,75 | 0,51 | 0,53 | 0,54 | 0,43 | 0,55 | 0,62 | - |
| 9 | | 0,70 | 0,52 | 0,54 | 0,62 | 0,57 | 0,58 | 0,47 | - |
| 10 | | 0,55 | 0,60 | 0,64 | 0,65 | 0,50 | 0,57 | 0,59 | 0,62 |
| Média | | 0,63 | 0,55 | 0,55 | 0,58 | 0,53 | 0,58 | 0,57 | 0,55 |
| Desvio Padrão | | 0,07 | 0,05 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,03 | 0,06 | 0,06 |
| Intervalo | | 0,49 | 0,44 | 0,44 | 0,46 | 0,41 | 0,51 | 0,44 | 0,42 |
| de confiança | | 0,76 | 0,65 | 0,66 | 0,70 | 0,65 | 0,64 | 0,70 | 0,68 |

| n | Dose | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | |
|---------------|--------|----------|--------|--------|--------|---------|---------------------|----------|--------|
| | | água | xarope | 3 g/kg | 6 g/kg | 10 g/kg | salina | 0,3 g/kg | 1 g/kg |
| 1 | fêmeas | 0,49 | 0,37 | 0,38 | 0,45 | 0,49 | 0,53 | 0,49 | - |
| 2 | | 0,53 | 0,41 | - | 0,55 | 0,79 | 0,43 | 0,50 | 0,50 |
| 3 | | 0,52 | 0,46 | 0,40 | 0,45 | - | 0,41 | 0,46 | - |
| 4 | | 0,46 | 0,43 | 0,45 | 0,47 | 0,50 | 0,48 | 0,41 | - |
| 5 | | 0,57 | 0,48 | 0,45 | 0,51 | 0,45 | 0,49 | 0,47 | - |
| 6 | | 0,47 | 0,42 | 0,43 | 0,51 | 0,51 | 0,42 | # | 0,47 |
| 7 | | 0,45 | 0,45 | 0,50 | 0,53 | 0,24 | 0,50 | 0,47 | - |
| 8 | | 0,52 | 0,40 | 0,44 | 0,48 | - | 0,45 | 0,50 | 0,50 |
| 9 | | 0,47 | 0,44 | 0,47 | 0,46 | 0,49 | 0,42 | 0,47 | - |
| 10 | | 0,48 | 0,42 | 0,37 | 0,49 | 0,50 | 0,50 | 0,53 | - |
| Média | | 0,50 | 0,43 | 0,43 | 0,49 | 0,50 | 0,46 | 0,48 | 0,49 |
| Desvio Padrão | | 0,04 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,15 | 0,04 | 0,03 | 0,02 |
| Intervalo | | 0,42 | 0,36 | 0,35 | 0,42 | 0,20 | 0,38 | 0,41 | 0,46 |
| de confiança | | 0,57 | 0,49 | 0,52 | 0,56 | 0,79 | 0,55 | 0,54 | 0,52 |

- óbito; # fora do intervalo de confiança

TABELA 42 - MASSA RELATIVA DO RIM ESQUERDO EM PERCENTUAL AO PESO CORPORAL DOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DE *M. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 0,29 | 0,30 | 0,28 | 0,27 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,28 | 0,30 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,32 | 0,28 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,28 |
| 2 | macho | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,36 | 0,32 | 0,28 | 0,43 | 0,31 | 0,32 | 0,28 | 0,29 | 0,36 | 0,30 | 0,31 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,26 | 0,29 | 0,27 | 0,30 | 0,33 | 0,30 |
| 3 | macho | 0,33 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,33 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,29 | 0,33 | 0,33 | 0,32 | 0,36 | 0,26 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,31 | 0,30 | 0,32 | 0,33 | 0,29 | 0,31 | 0,30 |
| 4 | macho | 0,33 | 0,31 | 0,26 | 0,30 | 0,33 | 0,29 | 0,30 | 0,35 | 0,32 | 0,31 | 0,32 | 0,35 | 0,37 | 0,30 | 0,33 | 0,33 | 0,35 | 0,29 | 0,32 | 0,32 | 0,29 | 0,26 | 0,29 | 0,30 |
| 5 | macho | 0,28 | 0,32 | 0,30 | 0,25 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,35 | 0,30 | 0,35 | 0,31 | 0,36 | 0,35 | 0,29 | 0,28 | 0,29 | 0,25 | 0,25 | 0,28 | 0,29 | 0,28 | 0,30 | 0,30 | 0,32 |
| 6 | macho | 0,33 | 0,33 | 0,32 | 0,34 | 0,31 | 0,36 | 0,29 | 0,34 | 0,33 | 0,36 | 0,29 | 0,43 | 0,37 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,31 | 0,31 | 0,28 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,33 |
| 7 | macho | 0,32 | 0,32 | 0,29 | 0,32 | 0,33 | 0,28 | 0,31 | - | 0,31 | 0,33 | 0,29 | 0,36 | 0,38 | 0,32 | 0,28 | 0,31 | 0,31 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,31 | 0,28 |
| 8 | macho | 0,31 | 0,30 | 0,34 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,32 | - | 0,30 | 0,36 | 0,34 | 0,38 | 0,36 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,29 | 0,33 | # | 0,31 |
| 9 | macho | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,34 | - | 0,31 | 0,34 | 0,33 | 0,33 | 0,34 | 0,29 | 0,32 | 0,31 | 0,38 | 0,30 | 0,34 | 0,27 | 0,26 | 0,31 | 0,29 | 0,34 |
| 10 | macho | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,33 | 0,33 | 0,30 | 0,29 | - | 0,33 | 0,38 | 0,34 | 0,37 | 0,32 | 0,29 | 0,29 | 0,32 | 0,33 | 0,29 | 0,32 | 0,27 | 0,29 | 0,28 | 0,31 | 0,30 |
| 11 | macho | 0,33 | 0,29 | * | 0,29 | 0,31 | - | 0,32 | - | 0,33 | 0,37 | 0,35 | 0,38 | 0,35 | 0,31 | 0,31 | 0,30 | 0,32 | 0,30 | 0,26 | 0,30 | 0,31 | 0,32 | 0,29 | 0,31 |
| 12 | macho | 0,32 | - | * | 0,28 | - | - | 0,29 | - | - | - | 0,35 | 0,37 | - | 0,31 | - | 0,30 | 0,29 | 0,28 | 0,32 | - | 0,27 | - | 0,33 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 0,36 | - | - | - | - | - | - | 0,26 | 0,31 | - | - | - | 0,30 | - |
| | Média | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,35 | 0,31 | 0,34 | 0,32 | 0,35 | 0,35 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,31 | 0,31 |
| | Desvio Padrão | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| | Intervalo de | 0,28 | 0,28 | 0,26 | 0,25 | 0,29 | 0,27 | 0,27 | 0,25 | 0,28 | 0,29 | 0,27 | 0,27 | 0,30 | 0,27 | 0,27 | 0,28 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,26 | 0,25 | 0,26 | 0,28 | 0,27 |
| | Confiança | 0,35 | 0,33 | 0,34 | 0,35 | 0,36 | 0,35 | 0,34 | 0,44 | 0,34 | 0,39 | 0,37 | 0,43 | 0,40 | 0,33 | 0,33 | 0,33 | 0,38 | 0,33 | 0,35 | 0,33 | 0,33 | 0,34 | 0,34 | 0,34 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|----|---------------|----------|--------|-------|-------|-------|---------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|---------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|---------------------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | | | Via Intraperitoneal | | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 0,27 | 0,32 | 0,33 | 0,28 | 0,31 | 0,33 | 0,24 | 0,33 | 0,30 | 0,33 | 0,30 | 0,31 | 0,31 | 0,29 | 0,32 | 0,28 | 0,30 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,27 | 0,25 |
| 2 | fêmea | # | 0,31 | 0,33 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,27 | 0,31 | 0,28 | 0,33 | 0,29 | # | 0,31 | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,25 | 0,29 | 0,28 | 0,32 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,29 |
| 3 | fêmea | 0,29 | 0,32 | 0,29 | 0,28 | 0,31 | 0,32 | 0,28 | 0,31 | 0,32 | 0,31 | 0,31 | 0,32 | 0,28 | 0,26 | 0,28 | 0,27 | 0,28 | 0,29 | 0,27 | 0,29 | 0,33 | 0,28 | 0,26 | 0,31 |
| 4 | fêmea | 0,23 | 0,29 | 0,30 | 0,25 | 0,32 | 0,26 | 0,27 | - | 0,30 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,28 | - | 0,32 | 0,27 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,27 | 0,27 |
| 5 | fêmea | 0,28 | 0,35 | 0,32 | 0,27 | # | 0,31 | 0,31 | - | 0,29 | 0,31 | 0,30 | 0,32 | 0,32 | 0,28 | 0,30 | 0,34 | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,24 | 0,27 | 0,28 | 0,26 | 0,28 |
| 6 | fêmea | 0,26 | 0,31 | 0,33 | 0,27 | 0,29 | 0,32 | - | - | 0,29 | 0,28 | 0,32 | 0,32 | 0,34 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,27 | 0,30 | 0,27 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,28 | 0,32 |
| 7 | fêmea | 0,27 | 0,30 | 0,30 | 0,28 | 0,33 | 0,31 | - | - | 0,29 | 0,27 | 0,30 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,30 | 0,30 | 0,26 | 0,27 | 0,31 | 0,31 | 0,27 | 0,30 | 0,30 | 0,26 |
| 8 | fêmea | 0,29 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,27 | - | - | 0,35 | 0,28 | 0,31 | 0,33 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,29 | 0,28 | 0,28 | 0,26 | 0,27 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,29 |
| 9 | fêmea | 0,27 | 0,25 | 0,30 | 0,27 | - | 0,24 | - | - | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,33 | 0,31 | 0,28 | 0,30 | 0,29 | 0,31 | 0,29 | 0,29 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,33 |
| 10 | fêmea | 0,26 | - | 0,32 | 0,27 | - | 0,26 | - | - | 0,32 | 0,29 | 0,33 | 0,33 | 0,36 | 0,31 | 0,32 | 0,31 | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,27 | 0,24 | 0,27 | - | 0,31 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 0,33 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,35 | 0,32 | 0,30 | 0,31 | 0,27 | 0,28 | 0,27 | 0,24 | 0,25 | 0,28 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 0,30 | # | 0,32 | 0,35 | - | - | - | - | 0,31 | - | - | - | 0,31 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | 0,35 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Média | 0,27 | 0,31 | 0,31 | 0,28 | 0,31 | 0,29 | 0,27 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,31 | 0,32 | 0,32 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,29 | 0,28 | 0,29 |
| | Desvio Padrão | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,03 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,03 | 0,01 | 0,02 | 0,03 |
| | Intervalo de | 0,23 | 0,25 | 0,28 | 0,25 | 0,28 | 0,23 | 0,22 | 0,29 | 0,27 | 0,26 | 0,28 | 0,30 | 0,27 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,25 | 0,26 | 0,25 | 0,23 | 0,23 | 0,27 | 0,25 | 0,24 |
| | Confiança | 0,31 | 0,36 | 0,34 | 0,31 | 0,34 | 0,35 | 0,32 | 0,34 | 0,35 | 0,34 | 0,33 | 0,33 | 0,37 | 0,33 | 0,33 | 0,33 | 0,30 | 0,33 | 0,31 | 0,33 | 0,34 | 0,31 | 0,31 | 0,34 |

- óbito; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança

TABELA 43 - MASSA RELATIVA DO RIM DIREITO EM PERCENTUAL AO PESO CORPORAL DOS RATOS APÓS ADMINISTRAÇÃO EM DOSE ÚNICA E DOSE REPETIDA DURANTE 28 E 90 DIAS DO XAROPE (VIA ORAL) E DO EXTRATO (VIA INTRAPERITONEAL) DE *M. laevigata* (GUACO) NAS DOSES DE CUMARINA POR mg/kg

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | macho | 0,31 | 0,30 | 0,27 | 0,27 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,27 | # | 0,33 | 0,30 | # | 0,31 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,28 | 0,30 |
| 2 | macho | 0,33 | 0,32 | 0,29 | 0,31 | # | 0,29 | 0,27 | 0,40 | 0,33 | 0,33 | 0,31 | 0,28 | 0,35 | 0,29 | 0,32 | 0,32 | 0,34 | 0,30 | 0,27 | 0,28 | 0,26 | 0,31 | 0,33 | 0,32 |
| 3 | macho | 0,34 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,35 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,33 | 0,35 | 0,34 | 0,37 | 0,28 | 0,30 | 0,28 | 0,27 | 0,31 | 0,29 | 0,31 | 0,33 | 0,30 | 0,31 | 0,29 |
| 4 | macho | 0,32 | 0,28 | 0,26 | 0,30 | 0,32 | 0,30 | 0,31 | 0,33 | 0,31 | 0,32 | 0,34 | 0,37 | 0,38 | 0,32 | 0,33 | 0,31 | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,29 | 0,27 | 0,30 | 0,30 |
| 5 | macho | 0,29 | 0,31 | 0,29 | 0,33 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,35 | 0,31 | 0,33 | 0,31 | 0,36 | 0,35 | 0,30 | 0,28 | 0,31 | 0,26 | 0,26 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,34 |
| 6 | macho | 0,31 | 0,35 | 0,30 | 0,33 | 0,31 | 0,34 | 0,30 | 0,35 | 0,31 | 0,35 | 0,32 | 0,42 | 0,38 | 0,28 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,33 |
| 7 | macho | 0,31 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,34 | 0,28 | 0,29 | - | 0,33 | 0,34 | 0,30 | 0,36 | 0,38 | 0,31 | 0,29 | 0,32 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,32 | 0,32 | 0,34 | 0,32 | 0,28 |
| 8 | macho | 0,32 | 0,33 | 0,33 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | - | 0,30 | 0,36 | 0,36 | 0,38 | 0,35 | 0,30 | 0,32 | 0,32 | 0,30 | 0,29 | 0,27 | 0,29 | 0,30 | 0,34 | 0,27 | 0,31 |
| 9 | macho | 0,31 | 0,31 | 0,30 | 0,28 | 0,30 | 0,33 | 0,33 | - | 0,31 | 0,34 | 0,34 | 0,33 | 0,35 | 0,32 | 0,34 | 0,30 | 0,37 | 0,27 | # | 0,27 | 0,27 | 0,30 | 0,33 | # |
| 10 | macho | 0,31 | 0,28 | 0,30 | 0,32 | 0,36 | 0,31 | - | 0,35 | 0,38 | 0,34 | 0,36 | 0,33 | 0,30 | 0,32 | 0,34 | 0,33 | 0,30 | 0,32 | 0,26 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,32 | |
| 11 | macho | 0,31 | 0,30 | * | 0,29 | 0,32 | - | 0,29 | - | 0,33 | 0,36 | 0,36 | 0,38 | 0,36 | 0,29 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,31 | 0,26 | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,29 |
| 12 | macho | 0,32 | - | * | 0,28 | - | - | 0,29 | - | - | - | 0,38 | 0,37 | - | 0,34 | - | 0,30 | 0,32 | 0,27 | 0,32 | - | 0,29 | - | 0,31 | - |
| 13 | macho | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | 0,36 | - | - | - | - | - | - | 0,26 | 0,31 | - | - | - | 0,33 | - |
| Média | | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,34 | 0,31 | 0,34 | 0,34 | 0,35 | 0,36 | 0,30 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,29 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,31 |
| Desvio Padrão | | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Intervalo de | | 0,29 | 0,27 | 0,26 | 0,26 | 0,28 | 0,27 | 0,27 | 0,27 | 0,27 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,33 | 0,27 | 0,27 | 0,28 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,26 | 0,26 | 0,26 | 0,27 | 0,27 |
| Confiança | | 0,34 | 0,35 | 0,33 | 0,34 | 0,36 | 0,35 | 0,33 | 0,41 | 0,36 | 0,38 | 0,39 | 0,43 | 0,39 | 0,34 | 0,35 | 0,34 | 0,37 | 0,33 | 0,34 | 0,32 | 0,34 | 0,35 | 0,35 | 0,35 |

| n | Sexo | AGUDO | | | | | | | | | 28 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | 90 DIAS DE TRATAMENTO | | | | | | | | |
|---------------|-------|----------|--------|-------|---------------------|-------|--------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|--------|------|------|------|------|--------|------|
| | | Via Oral | | | Via Intraperitoneal | | | 28 dias de Tratamento | | | Satélite do 28 dias | | | 90 dias de Tratamento | | | Satélite do 90 dias | | | | | | | | |
| | | água | xarope | 143,4 | 286,8 | 478,0 | salina | 14,3 | 47,8 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 | água | xarope | 3,5 | 7 | 14 | água | xarope | 14 |
| 1 | fêmea | 0,28 | 0,33 | 0,32 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,24 | 0,32 | 0,32 | 0,29 | 0,29 | 0,31 | 0,32 | 0,29 | 0,33 | 0,29 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,30 | 0,29 | 0,31 | 0,30 | 0,26 |
| 2 | fêmea | 0,36 | 0,30 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,27 | 0,27 | 0,31 | 0,30 | 0,35 | # | 0,30 | 0,33 | 0,30 | 0,28 | 0,30 | 0,26 | 0,27 | 0,29 | # | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,31 |
| 3 | fêmea | 0,27 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,31 | 0,31 | 0,29 | 0,32 | 0,31 | 0,32 | 0,33 | 0,34 | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,28 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,27 | 0,30 |
| 4 | fêmea | 0,24 | 0,29 | 0,29 | 0,25 | 0,28 | 0,27 | 0,26 | - | 0,30 | 0,32 | 0,31 | 0,30 | 0,31 | 0,32 | 0,32 | 0,28 | # | 0,33 | 0,26 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,29 | 0,27 |
| 5 | fêmea | 0,29 | 0,28 | 0,31 | 0,29 | 0,39 | 0,32 | 0,30 | - | 0,30 | 0,32 | 0,32 | 0,33 | 0,34 | 0,29 | 0,31 | 0,35 | 0,31 | 0,31 | 0,32 | 0,27 | 0,29 | 0,30 | 0,27 | 0,30 |
| 6 | fêmea | 0,24 | 0,31 | 0,34 | 0,26 | 0,31 | 0,33 | - | - | 0,33 | 0,29 | 0,31 | 0,33 | 0,35 | 0,31 | 0,30 | 0,31 | 0,27 | 0,30 | 0,28 | 0,30 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | 0,33 |
| 7 | fêmea | 0,27 | 0,27 | 0,30 | 0,27 | 0,33 | 0,32 | - | - | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,31 | 0,30 | 0,33 | 0,30 | 0,31 | 0,28 | 0,27 | 0,30 | 0,33 | 0,28 | 0,30 | 0,32 | 0,27 |
| 8 | fêmea | 0,28 | 0,33 | 0,32 | 0,34 | 0,32 | 0,28 | - | - | 0,34 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,32 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,28 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,31 | 0,30 |
| 9 | fêmea | 0,26 | 0,26 | 0,30 | 0,24 | - | 0,24 | - | - | 0,34 | 0,33 | 0,33 | 0,31 | 0,33 | 0,32 | 0,28 | 0,31 | 0,32 | 0,32 | 0,33 | 0,29 | 0,33 | 0,30 | 0,30 | 0,36 |
| 10 | fêmea | 0,26 | - | 0,31 | 0,28 | - | 0,26 | - | - | 0,31 | 0,30 | 0,33 | 0,32 | 0,36 | 0,32 | 0,35 | 0,33 | 0,30 | 0,27 | 0,29 | 0,28 | # | 0,27 | - | 0,30 |
| 11 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | 0,35 | 0,30 | 0,31 | 0,33 | 0,28 | 0,33 | 0,32 | 0,34 | 0,30 | 0,27 | 0,27 | 0,25 | 0,25 | 0,29 | - | - |
| 12 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | 0,33 | 0,34 | 0,33 | 0,35 | - | - | - | - | 0,31 | - | - | - | 0,31 | - | - |
| 13 | fêmea | * | * | * | * | * | * | * | * | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Média | | 0,28 | 0,30 | 0,31 | 0,28 | 0,32 | 0,29 | 0,27 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,32 | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,31 | 0,31 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,30 | 0,30 | 0,30 |
| Desvio Padrão | | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,03 |
| Intervalo de | | 0,21 | 0,25 | 0,28 | 0,22 | 0,24 | 0,23 | 0,22 | 0,31 | 0,28 | 0,27 | 0,29 | 0,29 | 0,27 | 0,27 | 0,26 | 0,27 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,28 | 0,26 | 0,24 |
| Confiança | | 0,34 | 0,35 | 0,34 | 0,34 | 0,39 | 0,35 | 0,32 | 0,33 | 0,36 | 0,35 | 0,35 | 0,35 | 0,38 | 0,35 | 0,35 | 0,35 | 0,33 | 0,34 | 0,33 | 0,33 | 0,34 | 0,32 | 0,33 | 0,36 |

- óboto; * grupo com número menor inicial; # fora do intervalo de confiança