

TOXICIDADE MATERNA E REPRODUTIVA DE EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Sonchus oleraceus* L. EM RATOS WISTAR

Reproductive and maternal toxicity of hydroalcohol extract of *Sonchus oleraceus* L. In rats wistar

ROMAN, S.S.
DAMBROS, A.
ROSSET, A.
PISTORE, M.
SCHIMID, A.R.
CANSIAN, R.L

Data do recebimento: 20/02/2014 - Data do aceite: 15/04/2014

RESUMO: As folhas de *Sonchus oleraceus* L. são utilizadas como salada em algumas regiões. A planta é utilizada na medicina popular em várias regiões do país para distúrbios do estômago e doenças do fígado. O objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade materna e reprodutiva de ratas expostas ao extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. a 10% ao longo da gestação. Para o experimento, foram utilizadas 18 ratas prenhes as quais receberam o extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. do 1º ao 20º dia de gestação, 1x/dia e foram avaliados os sinais clínicos de toxicidade materna. Os rins, fígado, cérebro, baço, útero gravídico, placenta e fetos foram coletados e pesados a fim de verificar a toxicidade materna e reprodutiva. O tratamento com o extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. a 10% não causou alterações nos parâmetros maternos e reprodutivos analisados. Conclui-se que o extrato hidroalcoólico administrado no período gestacional não alterou o desenvolvimento embrionário e fetal em ratos.

Palavras-chave: Toxicidade. Serralha. Gestação. Ratos.

ABSTRACT: The leaves of *Sonchus oleraceus* L. are used as salad in some regions. The plant is used in popular medicine in several regions of the country to stomach disorders and liver diseases. The aim of this study was evaluate

the reproductive and maternal toxicity of pregnant rats exposed to a 10% hydroalcoholic extract of *Sonchus oleraceus* L. For the experiment, 18 pregnant rats received a daily dose of hydroalcoholic extract of *Sonchus oleraceus* L. from day 1st to 20th of pregnancy, and clinical signs of maternal toxicity were assessed. The kidneys, liver, brain, spleen, gravid uterus, placenta and fetuses were collected and weighed to verify the maternal and reproductive toxicity. The treatment with hydroalcoholic extract of *Sonchus L. oleraceus* 10% caused no changes in maternal and reproductive parameters. We concluded that hydroalcoholic extract administrated during pregnancy did not affect embryonic and fetal development in rats.

Keywords: Toxicity. Milkweed. Pregnancy. Rats.

Introdução

A planta *Sonchus oleraceus* L. é conhecida popularmente como serralha, chicória-brava, serralha-lisa, ciúmo ou serralheira. É uma espécie frequente em muitas regiões agrícolas do mundo, infestando lavouras anuais e perenes (FRAGA, 2003). *Sonchus oleraceus* L. é utilizada na medicina popular em várias regiões do Brasil, sendo considerada diurética e empregada no tratamento da anemia, astenia e como auxiliar no tratamento de problemas hepáticos. Foi visto que o extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* a 10% possui eficácia na reparação de feridas cutâneas em ratos (PRICHOA et al., 2011). O decocto das folhas é antidesintérico e antidiarreico e o seu látex, em uso externo, cura terçoís. Na última década a serralha tem sido usada no combate ao vitiligo, sendo bastante difundida na região leste do Estado de Minas Gerais. Na sua composição destacam-se óleos essenciais, esteróides, resinas, glicídios, fitosterina, taninos, derivados terpênicos, pigmentos flavonóides e sais minerais (CORREA et al., 1998; PANIZZA, 1998 apud LIMA, 2009).

Gestantes e lactantes constituem um grupo populacional que, culturalmente, recorre ao uso de plantas medicinais, desconhecendo

os possíveis danos ao feto ou ao neonato (WEIER; BEAL, 2004). No entanto, as informações sobre a segurança de utilização destes produtos durante a gravidez e lactação são escassas (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008) e os efeitos mais preocupantes do uso indiscriminado de plantas medicinais são a teratogenicidade, embriotoxicidade além do efeito abortivo, uma vez que os constituintes da planta podem atravessar a placenta, chegar ao feto, causando um desses efeitos (VERISSIMO et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2012). A ação teratogênica sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, destacando-se o estágio de desenvolvimento do conceito, a relação entre dose e efeito, genótipo materno fetal e mecanismo patogênico específico de cada agente (SCHÜLER-FACCINI et al., 2002).

Um dos principais problemas da utilização de produtos de origem vegetal é a crença de que estes produtos são isentos de reações adversas e efeitos tóxicos no organismo ou que ainda são desconhecidos (CLARKE et al., 2007). Isso faz com que seja necessário um maior cuidado na administração destes produtos, principalmente quando utilizado por gestantes, já que não se conhecem os possíveis efeitos causados por esse tipo de terapia (RODRIGUES et al., 2011). Com base nisso, o presente trabalho tem por objetivo

avaliar a toxicidade do extrato hidroalcoólico a 10% de *Sonchus oleraceus* L. administrado em ratas durante o período gestacional.

Material e métodos

Coleta da planta e obtenção do extrato de serralha (*Sonchus oleraceus* L.)

Partes aéreas (folhas, flores e caules) de *Sonchus oleraceus* L., foram coletadas na Região Alto Uruguai, Rio Grande do Sul, Brasil, onde foi identificada por botânicos conforme a exsicata da espécie, a qual está depositada no Herbário Padre Balduino Rambo, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim, sob número 11.522.

O extrato foi preparado no laboratório de Biotecnologia Vegetal da URI Câmpus de Erechim. A planta foi seca em estufa a 30°C e, então triturada em moinho de facas. Foram utilizadas 50g da planta em 500mL de solvente, (350mL de etanol 99% e 150 mL de água destilada) sendo conservada em geladeira por um período de 6 dias. Após este período o extrato líquido foi filtrado, rotaevaporado (50°C) e seco em estufa a 30°C por um período de 6 dias para que ocorresse a concentração dos compostos extraídos da planta. O extrato obtido em concentração 100%, foi diluído em água destilada para obter-se a dose de 10% para posterior administração oral com auxílio de sonda gástrica na quantidade de 1mL/Kg.

Delineamento Experimental

Foram utilizados 18 ratas, oriundas do Laboratório de Experimentação Animal da URI - Campus de Erechim, mantidas em ambiente adequado, com temperatura controlada (22±2°C), ciclo de 12 horas claro/

escuro, com água e alimentação a vontade. O projeto foi aprovado pelo CEP/URI - Câmpus de Erechim sob nº 218/TCA/10 e seguiu-se a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos – DBCA 2013.

As ratas virgens foram acasaladas com machos da mesma linhagem, a prenhez foi diagnosticada pela análise microscópica do esfregaço vaginal, sendo a observação da presença de espermatozóide no esfregaço como indicador do 1º dia de gestação (ddg). Posteriormente, os animais foram divididos em 2 grupos: experimental e controle. Cada grupo composto por 9 animais. O grupo experimental recebeu o extrato a 10%, via gavagem, 1x/dia, ao longo da gestação (1º ao 20º ddg). O grupo controle foi tratado com água destilada (veículo) na mesma proporção e no mesmo período gestacional.

Ao longo da gestação foram observados, diariamente, os sinais clínicos de toxicidade materna, dentre eles: perda do reflexo de endireitamento; lacrimejamento; inchaço (cabeça e face); respiração fraca; mortalidade fetal, diarreia e estado de excitação ou depressão (MALONE; ROBICHAUD, 1983), também foram avaliados, ao longo do tratamento, o peso corporal, consumo de ração e água, curvatura do corpo e mortalidade materna, perda de pêlo e hipoatividade (KHERA, 1984). Além disso, os órgãos maternos como fígado, rins, cérebro, baço, útero, placentas e fetos foram coletados para análise do peso.

No 20º ddg, todos os animais foram eutanasiados pela câmara de CO₂ por inalação, e imediatamente submetidos a laparotomia na região ventral, com incisão céfalo-caudal, expondo os órgãos internos. Posteriormente foi incisado o útero para contagem do número de fetos vivos, mortos, corpos lúteos, sítios de implantação visíveis e a presença de reabsorções (abortos), a fim de verificar a toxicidade reprodutiva.

Foram realizados cálculos dos índices reprodutivos, baseados no Elbetieha et al., (1998):

% perda pós-implantação:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ implantações} - \text{n}^\circ \text{ de fetos vivos}}{\text{N}^\circ \text{ de implantações}} \times 100$$

Índice Placentário: $\frac{\text{Peso Placenta}}{\text{Peso feto}}$

Índice de perda pré-natal:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de fetos mortos} + \text{n}^\circ \text{ de reabsorções}}{\text{N}^\circ \text{ de implantações}} \times 100$$

Taxa de viabilidade fetal:

$$\frac{\text{Total de fetos vivos} \times 100}{\text{Total de sítios de implantações}}$$

Índice de acasalamento:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de fêmeas acasaladas}}{\text{n}^\circ \text{ de fêmeas prenhe}}$$

Índice gestacional:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ fêmeas prenhes}}{\text{n}^\circ \text{ fêmeas acasaladas}}$$

Análise Estatística

A ninhada foi utilizada como unidade experimental. Os pesos corporais maternos nos dois grupos experimentais, os pesos corporais fetais e de placenta, assim como o consumo de água e ração, foram analisados através do teste de “t” de Student. O nível de significância utilizado para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de 5% (p<0,05).

Resultados

Não foram observadas alterações significativas no peso corporal, consumo de ração e água, curvatura do corpo, mortalidade materna, alterações morfológicas nos órgãos

internos entre o grupo experimental e controle conforme pode ser observado na tabela I. Além do mais, não foram observadas alterações clínicas e comportamentais sugestivas de toxicidade materna, tais como, perda de pelo e hipoatividade.

Tabela I - Massas absoluta e relativa dos órgãos e consumo de água e ração das progenitoras expostas ao extrato de *S. oleraceus* L. Os resultados expressam a média ± desvio padrão.

VARIÁVEIS	Extrato Hidroalcoólico de <i>S. oleraceus</i> L.	
	Controle	Experimental
Nº progenitoras	9	9
Massa corporal (g)	240,26 ± 9,63	237,17 ± 9,86
Massa Absoluta(g)		
Fígado	12,09 ± 0,99	12,24 ± 0,71
Rins	1,81 ± 0,13	1,78 ± 0,07
Ovários	0,14 ± 0,029	0,13 ± 0,02
Útero gravídico	48,49 ± 10,72	44,33 ± 10,10
Baço	0,72 ± 0,10	0,77 ± 0,08
Cérebro	1,55 ± 0,14	1,68 ± 0,08
Massa relativa dos órgãos(%)		
Coração	0,70 ± 0,07	0,67 ± 0,22
Baço	0,37 ± 0,08	0,41 ± 0,03
Fígado	5,48 ± 0,71	6,37 ± 0,64
Rins	0,94 ± 0,06	0,93 ± 0,07
Ovários	0,071 ± 0,02	0,07 ± 0,01
Consumo de ração	189,74 ± 30,11	174,56 ± 28,68
Consumo de água	186,46 ± 30,14	178,10 ± 28,06

Tabela II - Variáveis do desempenho reprodutivo de ratas expostas ao extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. durante o período gestacional.

VARIÁVEIS	Extrato Hidroalcoólico de <i>S. oleraceus</i> L.	
	Controle	Experimental
Nº de progenitoras	n=9	n=9
Fetos Vivos	8,77 ± 1,09	7,88 ± 2,61
Nº implantações	8,88 ± 1,05	8,00 ± 2,82
Reabsorção Total	0,11 ± 0,33	0,11 ± 0,33
Perda pós-implantação (%)	0,01 ± 0,03	0,009 ± 0,27
Peso placenta (g)	0,55 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Peso fetos (g)	3,61 ± 0,17	3,49 ± 0,26
Índice placentário	0,15 ± 0,10	0,14 ± 0,01
Índice de perda pré-natal (%)	0,009 ± 0,27	0,01 ± 0,03
Taxa de viabilidade fetal (%)	0,99 ± 0,27	0,98 ± 0,03
Índice de acasalamento	1,22	1,2
Índice gestacional	0,81	0,83

% perda pós-implantação: nº implantações - nº de fetos vivos / nº de implantações x 100.
 Índice Placentário: Peso Placenta/Peso feto. Índice de perda pré-natal: nº de fetos mortos + nº de reabsorções / nº de implantações x 100. Taxa de viabilidade fetal: Total de fetos vivos / Total de sítios de implantações x 100. Índice de acasalamento: nº de fêmeas acasaladas / nº de fêmeas prenhes.
 Índice gestacional: nº fêmeas prenhes / nº fêmeas acasaladas

As variáveis reprodutivas do grupo experimental e controle estão representados na tabela II, as quais foram similares entre os

grupos. Não houve presença de anomalias visíveis nos fetos.

Discussão

O período de gestação é uma das fases mais sensíveis do ciclo reprodutivo e que resulta em retardo no desenvolvimento intrauterino, malformações congênitas, reabsorções precoces e tardias e morte fetal. Hoje, sabe-se que, nesse período, a maioria dos agentes atravessa facilmente a placenta e, dessa maneira, pode-se considerar que a exposição materna a agentes externos, entre esses os agentes químicos, pode resultar em efeitos importantes sobre um organismo passivo, alvo secundário desses agentes, que é o organismo embriofetal (DAMASCENO et al., 2008 apud HOLLENBACH, 2010). Nas diretrizes das agências regulatórias internacionais recomenda-se que os estudos de toxicidade reprodutiva apresentem, pelo menos, um nível de dose que produza toxicidade materna. Ao incluímos um nível de dose tóxica para o organismo materno, aumentam-se as chances de trabalhar em faixas de concentrações capazes de produzir algum tipo de efeito sobre o desenvolvimento embriofetal (SARPA, 2003). A concentração utilizada neste estudo é considerada alta (100 mg/ml) baseada nos estudos farmacológicos sobre o sistema nervoso central de Vilela et al. (2009), utilizando doses de 10, 100 e 300 mg/kg e poderia induzir toxicidade materna e reprodutiva, no entanto o extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. não causou toxicidade reprodutiva e materna no grupo experimental, quando comparado ao grupo controle.

A toxicidade sistêmica pode se manifestar como alterações no desenvolvimento ponderal dos animais, redução nos consumos de água, alterações de comportamento (MELLO

et al., 2001), redução do ganho de peso corpóreo, ocorrência de óbitos durante o período de tratamento, aparecimento de sinais clínicos e alterações no peso e/ou morfologia dos órgãos (SARPA, 2003). Neste estudo a variável massa corporal foi significativamente diferente entre os dias de gestação, fato esperado devido ao ganho normal de peso que ocorre durante uma gestação, sendo proporcional no grupo experimental e no controle. O peso corporal flutua normalmente com o estado fisiológico do animal, porque os hormônios estrogênio e a progesterona influenciam na ingestão de alimentos e no consumo energético, as taxas de retenção de água e deposição de gordura também são afetadas. O consumo de alimento é elevado durante a gestação, em parte devido ao elevado nível de progesterona sérica (MULLER, 2007). As condições hormonais maternas são necessárias para o bom desenvolvimento embrionário, sendo amplamente conhecido que níveis sanguíneos de progesterona inadequados interferem com a viabilidade do embrião, por não permitirem que o endométrio esteja adequadamente preparado para a sustentação da gestação (SILVA, 2010).

Alterações na massa absoluta ou relativa de órgãos reprodutivos provêm claras evidências para classificar um agente como potencialmente prejudicial ao sistema reprodutor (ZENICK; CLEGG, 1989). No presente estudo, a exposição das progenitoras ao extrato hidroalcoólico durante a gestação não alterou o ganho de massas absolutas e relativas dos órgãos reprodutivos útero e ovários, e dos órgãos fígado, rins, coração, baço e cérebro. Também não foram observados sinais macroscópicos de toxicidade em todos os órgãos. Estes resultados indicam ausência de toxicidade materna para a concentração investigada durante o período de exposição. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade como, perda do reflexo

de endireitamento, lacrimejamento, inchaço (cabeça e face), respiração fraca, diarreia, estado de excitação ou depressão, ou alteração comportamental que indicassem toxicidade do extrato hidroalcoólico.

Se de um lado, doenças maternas ou a ação de xenobióticos sobre o organismo materno, podem igualmente comprometer os processos normais de embriogênese, resultando em efeitos embriotóxicos, por outro lado, a toxicidade materna nem sempre está associada à indução de anormalidades do desenvolvimento embriofetal (SARPA, 2003). Baseado nisso, podemos constatar que em nossos resultados não foi visto toxicidade materna, portanto, não interferindo no desenvolvimento embrionário e fetal em ratos.

A gestação exige cuidados especiais na vida da mulher, principalmente no primeiro trimestre, relacionado ao desenvolvimento do bebê e o uso sistêmico de algumas espécies de plantas medicinais é contra indicado por possuírem potencial tóxico, teratogênico e abortivo (MULLER, 2007). Existem muitos medicamentos alopáticos que são contra indicados durante a gravidez por possuírem efeitos teratogênicos e o mesmo deve ser observado no uso de plantas medicinais. Em geral, são utilizadas como forma alternativa de cura para os incômodos descritos durante a gravidez, porém, se desconhecem os efeitos que algumas espécies podem gerar. Muitas vezes plantas consideradas inofensivas, de acordo com a dosagem e forma de uso, podem levar ao aborto (OLIVEIRA et al., 2012). O índice de nascimento reflete a relação entre o número de filhotes nascidos vivos e o número total de filhotes nascidos. Entre as fêmeas que pariram, a exposição de ratas ao extrato na concentração testada não interferiu neste parâmetro.

No presente estudo, o número e massa corporal de filhotes do grupo experimental, não diferiram significativamente dos filhotes

do grupo controle: o ganho de massa corporal foi similar, não houve anormalidades detectáveis como reabsorção, retardo do crescimento fetal, peso da placenta, redução no peso ou malformações macroscópicas como, desenvolvimento da pele, dobramento da orelha e abertura dos olhos, não diferiu entre os grupos, sugerindo que o extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. não interferiu no desenvolvimento dos fetos ao nascer. A ausência de toxicidade do extrato foi confirmada, também, pelo peso normal da placenta, e pela ausência de fetotoxicidade. Pode-se dizer que o extrato não comprometeu o desenvolvimento embrionário e a implantação do blastocisto. O índice de implantação e de perda pré-implantação avalia o número do blastocisto implantado no útero, enquanto o índice de reabsorção e perda pós-implantação estabelece correlação entre o número de blastocistos implantados e os que não foram desenvolvidos (SILVA et al., 2001; HABIG et al., 1974). Qualquer alteração que diminua os níveis de progesterona ou que comprometa o desenvolvimento embrionário pode provocar a interrupção da gestação (UCHIDA et al., 1970).

Mesmo com os avanços científicos, as plantas medicinais continuam sendo muito utilizadas pelo senso comum, por herança familiar do conhecimento. A preocupação, em especial com as gestantes, justifica-se pelo fato que determinados princípios ativos são capazes de passar pela barreira placentária, atingindo o feto (VERISSIMO et al., 2011). Estudos com modelos animais visam garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do uso de plantas medicinais no período gestacional. Baseados nos resultados obtidos, conclui-se que a administração do extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. 10% não produz efeitos tóxicos e nem alterações sobre a maioria dos parâmetros estudados no modelo animal.

Conclusão

A administração do extrato hidroalcoólico de *Sonchus oleraceus* L. 10% não

causou toxicidade materna e reprodutiva em ratos. Portanto, o extrato hidroalcoólico, na concentração de 10%, pode ser considerado como seguro para utilização no período pré e pós-natal em ratas prenhes.

AUTORES

Silvane Souza Roman - Professor Titular do Departamento de Ciências da Saúde – Laboratório de Histologia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim. E-mail roman@uri.com.br.

Aline Dambros - Graduada em Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

Aline Rosset - Acadêmica do curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim.

Morgana Pistore - Acadêmica do curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim.

Ana Raquel Schimid - Acadêmica do curso de Ciências Biológicas. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim.

Rogério Luis Cansian - Professor Titular do Departamento de Ciências Agrárias – Laboratório de Biotecnologia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim.

REFERÊNCIAS

CLARK, R. L.; WHITE, T. E; CLODES, A; GAUNT, S. I; WINSTANLEY, P; WARD, S. A. Developmental toxicity of artesunate and an artesunate combination in the rat and rabbit. **Birth Defects Research Part B Developmental Reproductive Toxicology**, v. 71, n. 380-94, 2004.

CLARKE, J. H. R.; RATES, S. M. K.; BRIDI, R. Um alerta sobre o uso de produtos de origem vegetal na gravidez. **Revista Informa**, v.19, n.1/2, 2007.

CORRÊA, A. D.; BATISTA, R. S.; QUINTAS, L. E. M. **Plantas medicinais: do cultivo à terapêutica**. 2.ed. Petrópolis: Vozes, 1998. 245p.

ELBETIEHA, A; AL-HAMOOD, M. H; ALKOFARI, A; BATAINEH, H. Reproductive toxicology potentials of salvia fruticosa (Labiatae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 61, n. 67-74, 1998.

FRAGA, M. I.; TASENDE, M. G. Mechanisms of resistance to simazine in *Sonchus oleraceus*. **Weed Research**, v. 43, p. 333-340, 2003.

HABIG, W. H., PABST, M.J., JAKOBY, W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of Biological Chemistry**, n. 249, p.7130-9, 1974.

HOLLENBACH, C. B.; BORTOLINI, C. E.; BATISTA, J. M.; HOLLENBACH, E. B.; SCUCH, M. H.; PACHECO, M.H.; MELLO, F. B.; MELLO, J. R. Desenvolvimento pós-natal e potencial teratogênico da prole de ratos Wistar no estudo da toxicidade reprodutiva de duas preparações fitoterápicas contendo soja *Glycine max* (L.) Merr. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.4, p.845-852, 2010.

KHERA, K. S. Maternal toxicity: a possible factor in fetal malformations in mice. **Teratology**, v. 29, p. 411-416, 1984.

LIMA, J. M.; SILVA, C. A.; ROSA, M. B.; SANTOS, J. B.; OLIVEIRA, T. G.; SILVA, M. B. Prospecção fitoquímica de *Sonchus oleraceus* e sua toxicidade sobre o microcrustáceo *Artemia salina*. **Planta Daninha**, v.27, n.1, p.7-11, 2009.

OLIVEIRA, S. G. D.; MOURA, F. R. R de.; DEMARCO, F. F.; NASCENTE, P. S.; DEL PINO, F. A. B.; LUND, R.G. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, p. 428-437, 2012.

MALONE, M. H; ROBICHAUD, R. C. The pharmacological evaluation of natura products - General and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 8: p. 127-147, 1983.

MELLO, J. R. B.; LANGELOH, A.; HABERMEHL, G.; KREBS, H. C.; BATATINHA, M.J.M.; ALMEIDA, C. R. C.; BASTOS, F. C.; BASSANI, M. L.; BARUFALDI, C. M.; ALVARES, F. T.; FRANCISCO, D. **Avaliação do extrato aquoso de *Crotalaria retusa* Leguminosae sobre a fertilidade de ratos**. Faculdade Veterinária UFRGS. Porto Alegre: Faculdade de Veterinária da UFRGS, v. 25, n.2, p.34-42, 2001.

MULLER, C. J. **Toxicidade Reprodutiva da *Morinda citrifolia* Linn.** 2007. 88f. Dissertação de Mestrado (pós-graduação em farmacologia) - Universidade Federal do Paraná. Paraná-PR, 2007.

PRICHOA F. C; ROMAN, S. S; MANFREDINI, V. Tissue injuries of wistar rats treated with hydroalcoholic extract of *Sonchus oleraceus* L. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 47, n. 3, p. 605-613, 2011.

RODRIGUES, H. G.; MEIRELES, C. G.; LIMA, J. T. S.; TOLEDO, G. P.; CARDOSO, J. L.; GOMES, S. L. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, n.3, p.359-366, 2011.

SARPA, M. **Avaliação da toxicidade pré-natal do trifetil hidróxido de estanho (TPTH) em camundongos**. 2003. Dissertação (Mestrado). Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. p. 88, 2003.

SCHÜLER-FACCINI, L. LOGUERCIO, J. C. L.; VIEIRA, M.T.S.; MIZUNSKI, R. P. Avaliação dos teratogênicos na população brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.7, n.1, p. 65-71, 2002.

SILVA, V. C. L. da. **Avaliação da toxicidade reprodutiva de ratos wistar submetidas à ingestão do extrato etanólico das folhas de Nim (*Azadirachta indica* A. Juss).** 2010. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinária – Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, 2010.

SILVEIRA, P. F. da.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.4, p.618-626, 2008.

UCHIDA, K.; KADOWARI, M.; NOMURA, Y.; MIYATA, K.; MIYAK, T. Relationship between ovarian progesterin secretion and corpora lutea function in pregnant rat. **Endocrinology Japan**, v.17 p.499-507, 1970.

VILELA, F. C., SONCINI, R., GIUSTI-PAIVA, A. Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.124, p. 325–327, 2009.

VERISSIMO L. F.; BACCHI, A. D.; ZAMINELLI, T.; GUSTAVO HENRIQUE O. DE PAULA, G. H de.; MOREIRA, E. G. Herbs of interest to the Brazilian Federal Government: female reproductive and developmental toxicity studies. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, p. 1163-1171, 2011.

WEIER, K. M.; BEAL, M. Complementary therapies as adjuncts in the treatment of postpartum depression. **Journal Midwifery Womens Health**, v.49, n.2, p.96-104, 2004.

ZENICK, H.; CLEGG, E. D. Assessment of male reproductive toxicity: A risk of assessment approach. Principles and methods of toxicology. **New York: Raven Press**, p. 275 - 309, 1989.

