UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises
Toxicológicas

**Efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea* em caprinos. II – Estudos de
teratogenicidade**

Breno Schumacher Henrique

Tese para obtenção do grau de

DOUTOR

Orientadora: Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa

Co-orientadora: Profa. Dra. Silvana Lima Górnaiak

São Paulo
2005

T
615.952
3392 ef

18.270

Breno Schumacher Henrique

**Efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea* em caprinos. II – Estudos de
teratogenicidade**

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa
orientador/presidente

1°. examinador

2°. examinador

3°. examinador

4°. examinador

01 / 04 / 2005

SEJAM SEMPRE HOMENS DO PRESENTE

O homem deve progredir e elevar-se continuamente, sobretudo aqueles que possuem fé. (...) Observemos a Natureza. Ela procura renovar-se e progredir constantemente, sem um minuto de interrupção. O número de seres humanos aumenta de ano para ano. As terras vão sendo exploradas todos os anos. Vemos maiores e melhores vias de transportes – obras cuja construção demonstra crescente arrojo arquitetônico – e maquinarias cada vez mais perfeitas. As ervas e as árvores crescem em direção ao Céu. Tudo isso mostra que nada regride. Ora, se tudo continua evoluindo, é natural que os homens também devam evoluir continuamente, seguindo o exemplo da Natureza. Nesse sentido, eu mesmo faço esforço para elevar-me e progredir cada vez mais; este mês, mais do que no mês anterior; este ano, mais do que no ano passado. Mas progredir somente na parte material, isto é, nos negócios, na profissão e na posição social, não passa de algo sem base, algo demasiado superficial, como uma planta sem raiz. É indispensável o progresso do espírito, isto é, a elevação da individualidade. Portanto, devemos prosseguir passo a passo, pacientemente, visando à perfeição, principalmente no que se refere à espiritualidade. Com a elevação gradual do espírito, a personalidade também florescerá e, sem dúvida alguma, essa atitude de contínuo progresso conquistará a confiança do próximo, facilitará os empreendimentos e tornará a pessoa feliz. (...) Eis o sentido do meu costumeiro conselho: sejam homens do presente.

Meishu-Sama

DEDICATÓRIA

Primeiramente a DEUS e a Meishu - SAMA, por toda proteção, sabedoria e inspiração espiritual recebida.

À **minha mãe Iracema**, cujo sofrimento soube transformar em forças, ao trabalhar para o bem-estar dos filhos, extrapolando qualquer limitação física ou emocional, estando sempre ativa e incansável em orações e ações práticas, doando-se permanentemente em todos os momentos da minha vida... Mãe, obrigado por existir. Te amo!

Ao **meu Pai Henrique** que me deu aquilo que não têm preço, que não podem ser medido nem comprado, coisa que jamais poderei pagar ou retribuir... O
SEU GRANDE AMOR...

À **minha querida irmã Vanessa** que apesar de não encontrar - se fisicamente entre nós, dá - me a certeza que acompanha todos meus passos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa, por tudo que representa na minha vida, pois a tenho como exemplo de boa professora, orientadora e pesquisadora. Proporcionou-me grandes oportunidades de crescimento pessoal e profissional, através dos seus constantes ensinamentos. Agradeço por ter um dia, aceitado a me orientar mesmo não me conhecendo, depositando toda a confiança em mim, pois foi à porta para que eu pudesse chegar até aqui e ir além. Por isso e por tudo o mais, as palavras tornam se insuficientes para expressar minha sincera e eterna gratidão.

À Profa. Dra Silvana Lima Górnjak que se fez presente, sendo uma das maiores responsáveis por todo o sucesso obtido na minha caminhada científica. Muitas vezes achei que não conseguiria realizar este intento, porque o achava muito distante, ou que não merecia, mas você me mostrou que temos que tirar do baú os nossos sonhos, ir à luta, correr atrás, batalhar, caso contrário eles envelhecem. Só assim, conseguiremos realizá-los, porque a realização vem pelo esforço e pela persistência. Você foi à amiga que não me deixou abater pelos obstáculos que encontrei. Silvana, você me ensinou a acreditar na beleza dos meus sonhos, na capacidade de realizá-los; mostrando-me que eu era capaz. Que nunca deveria deixar de sonhar, pois um dia eu seria um VENCEDOR...

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela oportunidade recebida.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, por todo o auxílio oferecido.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pelo auxílio financeiro.

A todos os amigos do CEPTOX, Paulo César, Éster, D. Mari, Estevão, Adilson e Marquinhos, pelo importante auxílio na elaboração deste trabalho e pela grande carinho que todos me receberam.

Ao Hospital Veterinário (HOVET) da USP, Campus de Pirassununga, pelo pela realização do hemograma.

Aos meus "irmãos científicos" Domênica, Marcos, Andréia, Milena, Aline, Altamir e Isis, que sempre tiveram presentes e dispostos a me ajudar, o meu muito obrigado,

A grande amiga Helena Manzano, que chamo de "meu anjo da guarda", minha sincera graditão por tudo.

As amigas Adriana Capezzuto (Dri) e Maria Fernanda Loureiro (Fer), pela amizade que nos unem e pela grande ajuda técnica na realização da ultrasonografia.

A Profa. Annelise de Souza Traldi (Kiky), Departamento de Reprodução Animal da USP, pela grande amizade, pelo carinho e atenção que rebeci em nos momentos difíceis que passei em Pirassununga. Sendo a grande responsável pelo aprendizado da espécie caprina, a qual tem grande amor e sabedoria.

A Profa. Dra. Maria Lucia Zaidan Dagli, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pelo carinho, amizade e inestimável colaboração no estudo histopatológico.

A Profa. Dra. Maria Martha Bernardi, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pelo carinho e ensinamentos constantes.

A Profa. Dra. Regina Lúcia Moraes Moreau, pelo carinho recebido e apoio na realização deste trabalho.

Aos secretários da Pós-graduação da FCF/US, pela disposição em sempre me ajudar.

As secretárias Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, Cristina, Claudia e Silvia, pela gentileza disposição e eficiência em me servir.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu mais profundo obrigado.

"Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina acomode, que o medo impeça de tentar. Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando porque, embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive já morreu."

Luiz Fernando Veríssimo

"Se você cometeu algum erro, isso significa tempo de aprender e não de desistir."

Chico Xavier

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	<i>Ipomoea carnea</i>	23
1.2	Toxicologia do Desenvolvimento, Impacto na Produção Animal e Toxinas de Plantas	29
1.3	Avaliação Ultra-sonográfica na Gestação	32
2	OBJETIVOS	35
2.2	OBJETIVOS GERAIS	35
2.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3	MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1	Caprinos	36
3.2	Planta	36
3.3	Material	37
3.3.1	Material para a indução de estro	37
3.3.2	Material para confirmação de prenhez e mensuração ultra-sonográfica	37
3.3.3	Material para o exame clínico	38
3.3.4	Material para hemograma	38
3.4	Kits para bioquímica sérica e equipamento	39
3.5	Drogas	39
3.6	Procedimentos	40
3.6.1	Indução do estro por esponjas impregnadas com progestágenos	40
3.6.2	Acasalamento	41
3.6.3	Avaliação ultra-sonográfica para a confirmação de prenhez	41
3.6.4	Identificação e mensuração fetal avaliadas pelo exame ultra-sonográfico	42
3.6.5	Administração de <i>Ipomoea carnea</i> às cabras	44

3.6.6	Avaliação do peso e ganho de peso de caprinos	45
3.6.7	Avaliação clínica dos caprinos	45
3.6.8	Dosagens de enzimas e componentes sanguíneos	45
3.6.9	Determinação do hemograma	46
3.6.10	Estudo anatomopatológico	46
3.6.11	Avaliação de anomalias e/ou malformações fetais	47
3.7	Delineamento Experimental	48
3.8	Análise Estatística	49
4	Resultados	50
5	Discussão	137
6	Conclusão	146
7	Referências	147

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Peso (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais. -----63-64
- Tabela 2** Ganho de peso (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----66-67
- Tabela 3** Ganho de peso mensal e total (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----69
- Tabela 4** Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----71

Tabela 5 Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M. -; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de cabras prenhes tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----73

Tabela 6 Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----75

Tabela 7 Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----77

Tabela 8 Níveis séricos de glicose (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----79

Tabela 9 Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———81

Tabela 10 Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———83

Tabela 11 Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———85

Tabela 12 Níveis séricos de uréia (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———87

- Tabela 13** Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----89
- Tabela 14** Níveis séricos de albumina (g/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----91
- Tabela 15** Níveis séricos de proteína total (g/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----93
- Tabela 16** Peso (kg) de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----95
- Tabela 17** Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----97

- Tabela 18** Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M.; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----99
- Tabela 19** Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----101
- Tabela 20** Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----103
- Tabela 21** Níveis séricos de glicose (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões-----105

- Tabela 22** Níveis séricos de colesterol (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----107
- Tabela 23** Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----109
- Tabela 24** Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----111
- Tabela 25** Níveis séricos de uréia (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----113
- Tabela 26** Níveis séricos de creatinina (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----115

- Tabela 27** Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----117
- Tabela 28** Níveis séricos de albumina (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----119
- Tabela 29** Níveis séricos de proteína total (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----121
- Tabela 30** Batimentos cardíacos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5^o, 7^o e 9^o semana de gestação em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----123
- Tabela 31** Movimentos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5^o, 7^o e 9^o semana de gestação em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais -----125

Tabela 32 Mensurações fetais pela ultra-sonografia, avaliando o comprimento crânio-caudal (CCC) na 5ª e 7ª semana de gestação e diâmetro abdominal (DA), diâmetro torácico (DT) e o diâmetro biparietal avaliados na 9ª semana de prenhez em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais -----127

Tabela 33 Parâmetros reprodutivos de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*-----128

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** *Ipomoea carnea* Jacq. ssp. fistulosa (Mart.) Choisy———02
- Figura 2** Esquema de indução do cio em cabras, empregando-se esponja impregnada com progestágeno por 10 dias, associado à administração intramuscular de Norvormon® e Ciosin®-----07
- Figura 3** Peso (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões-----65
- Figura 4** Ganho de peso (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----68
- Figura 5** Ganho de peso mensal e total (kg) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----70
- Figura 6** Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----72

Figura 7 Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M. -; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de cabras prenhes tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----74

Figura 8 Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----76

Figura 9 Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----78

Figura 10 Níveis séricos de glicose (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----80

Figura 11 Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----82

Figura 12 Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----84

Figura 13 Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----86

Figura 14 Níveis séricos de uréia (mg/dL) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———88

Figura 15 Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———90

Figura 16 Níveis séricos de albumina (g/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———92

Figura 17 Níveis séricos de proteína total (g/L) de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———94

Figura 18 Peso (kg) de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———96

Figura 19 Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———98

Figura 20 Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M.; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———100

Figura 21 Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———102

Figura 22 Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais———104

- Figura 23** Níveis séricos de glicose (mg/dL) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões-----106
- Figura 24** Níveis séricos de colesterol (mg/dL) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----108
- Figura 25** Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----110
- Figura 26** Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----112
- Figura 27** Níveis séricos de uréia (mg/dL) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----114

- Figura 28** Níveis séricos de creatinina (mg/dL) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----116
- Figura 29** Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----118
- Figura 30** Níveis séricos de albumina (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----120
- Figura 31** Níveis séricos de proteína total (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----122
- Figura 32** Batimentos cardíacos fetais, avaliados pela ultrasonografia na 5^o, 7^o e 9^o semana de gestação em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais-----124

- Figura 33** Movimentos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5^o, 7^o e 9^o semana de gestação em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais —————126
- Figura 34** Animal que recebeu 7,5 g/kg de *I. carnea* apresentando sintomatologia nervosa—————129
- Figura 35** Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado, rim, tireóide, pâncreas, timo e baço de cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar a presença de: A - vacuolização citoplasmática dos hepatócitos (H.E.10x); B - vacuolização citoplasmática do epitélio renal (H.E.20x); C - hipertrofia das células do epitélio folicular, espessamento coloidal e vacuolização citoplasmática dos folículos tireoideanos (H.E.10x); D - vacuolização citoplasmática e displasia do parênquima pancreático (H.E.20x); E - intensa proliferação celular dos lóbulos tímicos (H.E.10x); F - depleção acentuada de tecido linfóide da polpa branca esplênica (H.E.10x)—————130

Figura 36 Fotomicrografia do SNC de cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A – *Status Spongiosus* no cerebelo (H.E.4x); B - vacuolização citoplasmática em células de Purkinje (H.E.20x); C – rarefação da camada granular com perda das células de Purkinje (H.E.20x); D – vacuolização neuronal e neuronofagia em mesencéfalo (H.E.40x)-----131

Figura 37 Características ultra-sonográficas de fetos de caprinos examinados com transdutor de 7,5 MHz: A - imagem do comprimento crânio-caudal no 35º dia de gestação; B - imagem do comprimento crânio-caudal no 42º dia de gestação; C - imagem do diâmetro abdominal no 63º dia de gestação; D - imagem do diâmetro torácico no 63º dia de gestação; E - imagem do diâmetro biparietal no 63º dia de gestação-----132

Figura 38 Artrogripose de feto abortado na 10ª semana de gestação de cabra tratada com a maior dose de *I. carnea* (Fig.7A); filhote teratogênico do grupo de 5,0 g/kg, apresentando prognatia e contratura congênita múltipla (Fig.7B); prognatia de filhote do grupo 5 g/kg de *I. carnea* (Fig.7C); crânio dissecado para melhor evidenciar a prognatia (Fig.7D); filhote teratogênico do grupo de 7,5 g/kg, apresentando prognatia e artrogripose (Fig.7E)-----133

Figura 39 Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado, rim, tireóide, pâncreas, timo, baço e linfonodos de cabritos cujas mães foram tratadas, durante a gestação a 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar a presença de: A - vacuolização citoplasmática dos hepatócitos, proliferação de ductos biliares e aumento de focos de hematopoese (H.E.10x); B - vacuolização citoplasmática do epitélio renal e congestão (H.E.20x); C - vacuolização citoplasmática em epitélio dos folículos tireoideanos (H.E.20x); D - desarranjo e proliferação exacerbada de células acinares, alterações em ilhotas de Langerhans com desarranjo celular e congestão no parênquima pancreático (H.E.10x); E - expansão da região medular dos lóbulos tímicos mostrando intensa proliferação celular e congestão (H.E.4x), F - linfonodo apresentando hiperplásicos com desenvolvimento dos centros germinativos (H.E.4x).....134

Figura 40

Fotomicrografia do SNC de filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A - perda de células de Purkinje (H.E.10x); B - células de Purkinje com vacuolização citoplasmática (H.E.20x); C - dilatações císticas, gliose e congestão em córtex (H.E.4x); D - medula espinhal com perda de neurônio motor inferior e gliose (H.E.20x)-----135

Figura 41

Fotomicrografia do SNC de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A - núcleo basal apresentado neuronofagia e vacuolização citoplasmática (H.E.40x); B – tumefação axonal e degeneração walleriana em mesencéfalo (H.E.20x); C – tumefação axonal e áreas hemorrágicas no corno ventral da medula espinhal (H.E.40x); D – balões axonais na substância cinzenta do corno ventral e vacuolização da substância branca na coluna dorsal da medula espinhal (H.E.40x)-----136

Schumacher-Henrique, B. **Efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea* em caprinos. II – Estudos de Teratogenicidade** [Toxic effects of the *Ipomoea carnea* in goats. II – Studies of teratogenicity]. 2005. 156f. Tese (Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A *Ipomoea carnea*, pertencente à família das Convolvulaceae, é uma planta tóxica que tem ampla distribuição pelo país, tendo como principal princípio ativo a suainsonina. É uma das poucas plantas que se conserva verde durante a seca, podendo servir como fonte de matéria verde para bovinos, ovinos e caprinos, é nesse período, quando normalmente ocorrem os casos de intoxicação, sendo a espécie caprina a mais susceptível. Até o momento, não há relatos sobre efeitos tóxicos desta planta em consequência da possível passagem transplacentária da suainsonina. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os possíveis efeitos teratogênicos da *I. carnea*, em caprinos. Foram usados 20 cabras, divididas em 4 grupos iguais: 3 experimentais e 1 controle. As cabras dos grupos experimentais receberam a partir do 27º dia de prenhez até o final da gestação 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg/dia de *I. carnea*. Nas fêmeas gestantes foi feito o exame clínico periódico, colheita de sangue para avaliação do hemograma e bioquímica sanguínea, exames fetais ultra-sonográficos (US) e acompanhamento do parto. Ao nascimento, todos os filhotes foram avaliados para identificação de malformações, alguns foram submetidos à eutanásia, para a realização do estudo anatomopatológico e nos demais avaliou-se o ganho de peso, hemograma e bioquímica sanguínea. Os resultados obtidos mostraram que apenas as fêmeas que receberam 7,5g/kg de *I. carnea* apresentaram sintomatologia nervosa. No estudo US feito na 5ª, 7ª e 9ª semana, observou-se redução significativa dos movimentos fetais, de todos os animais experimentais. Alterações hematológicas e na bioquímica sérica (como o aumento dos níveis séricos de glicose, aspartato amino transferase, uréia, fosfatase alcalina, albumina e diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transferase e colesterol) foram observadas em cabras dos grupos experimentais. No estudo histopatológico foram observadas vacuolizações em diversos tecidos (fígado, rim e no sistema nervoso central). Na 10ª semana de gestação uma cabra, tratada com a maior dose, abortou espontaneamente um feto, o qual apresentou artrogripose e ausência do fechamento da cavidade abdominal. Ao nascimento, verificou-se a ocorrência de malformações fetais em filhotes caracterizada por retroagnatia, contratura congênita múltipla dos membros e artrogripose. Estes achados permitem concluir, que a ingestão da *I. carnea* durante a gestação de cabras, além de causar toxicidade materna, pode causar efeitos teratogênicos e que o US pode ser útil para acompanhar a ocorrência de efeitos nocivos desencadeados pela planta, durante a vida intra-uterina.

Unitermos: *Ipomoea carnea*; Caprinos; Teratogenicidade; Ultra-sonografia; Mensuração fetal; Malformação; Intoxicação; Suainsonina.

Schumacher-Henrique, B. **Toxic effects of the *Ipomoea carnea* in goats. II – Studies of teratogenicity.** [Efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea* em caprinos. II – Estudos de teratogenicidade] 2005. 156f. Tese (Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Ipomoea carnea (Convolvulaceae) is a toxic plant largely distributed throughout Brazil. The alkaloid swainsonine is the major active compound present in the plant. *I. Carnea* is resistant to drought, serving during this adverse climatic condition as a food source for cattle, sheeps and goats. It is well known that the ingestion of the plant promotes toxic effects to the animals, in particular to goats, the most susceptible specie. There are no reports about toxic effects of the plant to fetuses as a consequence of a possible placental transportation of the compound swainsonine. The objective of the present study was to evaluate the possible teratogenic effects of *I. Carnea* in goats. In the study 20 female goats were employed, divided into 4 groups: 3 experimental and 1 control. The experimental goats received from gestation day (GD) 27 to parturition day 1.0, 5.0 or 7.5 g/Kg/day of *I. carnea* fresh leaves. During pregnancy the females were periodically accompanied by hematologic studies as hemograms and serum biochemical assays, ultrasonographic (US) fetuses assays and were accompanied during parturition. At post-natal day (PND) 01 all the pups were evaluated for identification of physical anormalities. Some were euthanized for histopathologic studies and the others had weight gain, hemograms and biochemical blood tests recorded during development. The obtained data showed that only the 7.5 g/Kg/day treated dams presented neurologic effects. The US study realized at the 5th, 6th and 7th weeks of gestation, showed that all the experimental groups presented significant reduction of the fetal intrauterine moviments. Hematologic and serum blood biochemical alterations (like increased levels of glucose, aspartate-amine transferase, urea, alkaline phosphatase, albumine and reduced levels of gamma-glutamyl transferase and cholesterol) were observed in goats of the experimental groups. The histopathologic study showed vacuolization in several tissues (liver, kidneys and brain). At the 10th week of gestation one goat, treated with the increased dose, aborted a fetus. This fetus presented arthrogriposis and no closure of the abdominal cavity. At parturition (PND 01) fetal malformations were observed and characterized as retrognathia, multiple congenit contracture of the members and arthrogriposis. The present data showed that *I. Carnea* ingestion by pregnant goats promoted maternal toxicity and fetal teratogenic effects. In addition, the US showed to be an important tool to monitorize the toxic effects promoted by the plant ingestion during intrauterine life.

Uniterms: *Ipomoea carnea*, Goats, Teratogenicity, Ultrasonography, Fetal monitorization, Malformation, Intoxication, Swainsonine.

PRÓLOGO

O presente trabalho dá continuidade à nossa Dissertação de Mestrado, intitulada “Estudo dos Efeitos Tóxicos da Administração Prolongada de *Ipomoea carnea* em Caprinos”. Assim, a partir daquele estudo, foi possível obter informações sobre os efeitos tóxicos da administração prolongada, em diferentes doses, dessa planta em caprinos em fase de crescimento. Portanto, dando prosseguimento a este estudo, avaliou-se os efeitos da exposição à *I. carnea* (*I. carnea*), nessa mesma espécie animal, durante o período gestacional.

O presente trabalho tem por objetivo não só de avaliar a toxicidade reprodutiva da *Ipomoea carnea* em ruminantes, utilizando a espécie caprina como modelo, mas visa também e, principalmente, desenvolver protocolos com a finalidade de melhor avaliar os possíveis efeitos teratogênico de diversas substâncias administradas durante a gestação em ruminantes (toxinas de plantas, micotoxinas, fármacos, aditivos alimentares etc.), utilizando-se, para tal, o caprino como sujeito experimental.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Ipomoea carnea*

A *Ipomoea carnea*, da família Convolvulaceae, é uma planta perene, arbustiva, leitosa, caules ocos e glabros, pouco ramificada, porte ereto, medindo 1-3 m de altura (Fig.1). Suas folhas são alternadas, glabras, longo-pecioladas, medindo 10-30 cm de comprimento por 5-15 cm de largura. As inflorescências são axilares, em cimeiras, com muitas flores de 5-8 cm de comprimento, sustentadas por longo pedúnculo. Multiplica-se por estacas e por sementes, que são ovóides-cuneiformes, com 8-10 mm de comprimento, superfície pouco áspera, escura, intensamente recoberta por pelos ferrugíneos, o que justifica o nome de “algodão-bravo” (HOEHNE, 1939; LORENZI, 1991; LORENZI & SOUZA, 1995).

No Brasil, dependendo da região, a *I. carnea* pode receber diferentes nomes populares. Assim, no Pará é conhecida como “algodão-bravo”, no Ceará como “canudo-de-lagoa”, no Mato Grosso do Sul como “algodão-do-pantanal” ou “algodão-do-brejo”, na Paraíba como “capa-bode” e, na região Amazônica, “manjorana”. Pode ter ainda outras denominações como “mata-pinto”, “salsa-branca” e “campainha-de-canudo” (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 2000).

Figura 1: *Ipomoea carnea* Jacq. ssp. *fistulosa* (Mart.) Choisy.

A *I. carnea* tem ampla distribuição no país (LORENZI, et al.,1991), ocorrendo no nordeste do país principalmente no vale do São Francisco e no sul do Piauí, onde é uma das poucas plantas que se conserva verde durante o período da seca. Seu *habitat* é nas margens dos rios e lagoas ou em regiões que ficam cobertas de água durante parte do ano (TOKARNIA et al.,2000).

A *I. carnea* mantêm-se verde durante todo o ano, sendo resistente a longos períodos de seca (HOENE, 1939). Assim, em épocas de escassez de alimento esta planta fornece matéria verde aos animais de produção; sob estas condições, os bovinos, ovinos e caprinos podem intoxicar-se (TOKARNIA et al., 1960; TOKARNIA et al., 2000).

A exposição crônica à planta leva ao quadro de intoxicação, porém os primeiros sinais aparecem alguns dias após o início da sua ingestão, resultando em emagrecimento, ataxia ou "embriaguez" (TOKARNIA et al., 2000; SCHUMACHER-HENRIQUE et al., 2003). Por outro lado, DE BALOGH et al. (1999), relatam que o quadro de intoxicação pode ser revertido após a retirada da *I. carnea*; entretanto, deve ser ressaltado que os animais podem desenvolver hábito de ingeri-la, mesmo quando há abundância de pasto (TOKARNIA et al., 2000; SCHUMACHER-HENRIQUE et al., 2003).

Os sinais e sintomas apresentados por animais intoxicados com a planta são caracterizados, de maneira geral, por emagrecimento progressivo, lerdeza e pelo áspero, apatia e alterações nervosas bem definidas, que são manifestadas principalmente por dificuldade de locomoção (TARTOUR et al., 1974; DAMIR et al., 1987; TOKARNIA et al., 2000; SCHUMAHER-HENRIQUE, 2002). Em particular, os caprinos intoxicados pela planta manifestam alterações nervosas bastante acentuadas (BRANDÃO et al., 1989, DE BALOGH et al., 1999; SCHUMAHER-HENRIQUE et al., 2003).

Em relação aos achados histopatológicos, vários estudos mostram que as principais alterações produzidas pela *I. carnea* na espécie caprina ocorrem no SNC, onde são verificadas vacuolização de neurônios e das células da glia em associação com esferóide axonal e, ainda, a perda das células de Purkinje (TOKARNIA et al., 1960; TIRKEY et al., 1987, DAMIR et al., 1987; SRILATHA et al., 1997; DE BALOGH et al., 1999). Esta vacuolização citoplasmática é também observada em neurônios do plexo mesentérico do intestino delgado e em células epiteliais do rim (DAMIR et al., 1987; SRILATHA et al., 1997).

Em nossa dissertação de mestrado estudamos os efeitos da exposição prolongada à *I. carnea* em caprinos, durante a fase de crescimento. Para tal, foram usados 25 caprinos, machos, com aproximadamente 6 meses de idade, divididos em 5 grupos iguais: 4 experimentais e 1 controle. Os animais dos grupos experimentais receberam diferentes doses de *I. carnea*: 2,5; 5,0; 10,0 e 30,0 g/kg/dia, durante 4 meses. Semanalmente, os animais foram pesados e avaliados clinicamente. Colheram-se sangue da veia jugular,

quinzenalmente, para avaliação de glicose, colesterol, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransaminase (AST), uréia e creatinina, e mensalmente para a avaliação do hemograma. Ao final do período experimental, todos os caprinos foram submetidos à eutanásia e fragmentos de encéfalo, medula espinal, nervo ciático, tireóide, miocárdio, fígado, rim, baço, pulmão, pâncreas e intestinos foram colheitados e fixados em formalina a 10 %, e processados rotineiramente.

Neste trabalho, a avaliação clínica mostrou claramente os efeitos neurotóxicos produzidos pela *I. carnea* administrada durante o período do desenvolvimento do animal. Assim, verificou-se nos animais dos diferentes grupos experimentais, nistagmo, tremores musculares, fraqueza dos membros anteriores, incoordenação motora e ataxia. O estudo bioquímico revelou que os animais experimentais apresentaram diminuição dos níveis séricos de glicose e aumento nos níveis de AST, ALT e creatinina. A avaliação hematológica mostrou significativa redução no número de hemácias, nos níveis de hemoglobina e no hematócrito. À histopatologia foram observados vacúolos no fígado, pâncreas, tireóide, células renais e, principalmente no SNC, particularmente no cerebelo. Estes resultados mostraram que os caprinos em fase de crescimento são, de fato, bastante sensíveis aos efeitos produzidos pela *I. carnea*, sendo que esta toxicidade ocorre de forma dose-dependente.

Foi DE BALOGH et al. (1999) quem primeiro isolaram os princípios ativos tóxicos da *I. carnea*. Estes pesquisadores isolaram a suainsonina, um alcalóide indolizidínico que pode também ser encontrado em plantas dos gêneros *Astragalus*, *Oxytropis* e *Swainsona*, as quais causam grandes perdas na criação animal, nos Estados Unidos (JAMES & NIELSON, 1988). A

suainsonina é um potente inibidor da hidrolase ácida chamada α -manosidase (TULSIANI e TOUSTER, 1983; TULSIANI *et al.*, 1988), causando o acúmulo da manose oriunda de oligossacarídeos no lisossoma de diferentes células, particularmente neurônios, hepatócitos e células pancreáticas. O decréscimo da atividade dessa enzima resulta em acúmulo anormal de catabólitos no interior dos lisossomos, levando a um comprometimento grave da estrutura e funcionamento da célula e, no último estágio, morte celular (ELBEIN, 1989). Além desta alteração, a suainsonina também inibe a manosidase II do Complexo de Golgi, levando a alteração na síntese, no processamento e no transporte de glicoproteínas, resultando em disfunção na adesão celular às moléculas, hormônios e vários receptores de membrana (STEGELMEIER *et al.*, 1995). A união destes efeitos produzidos pela suainsonina pode levar alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) (ELBEIN, 1989), comprometimento de funções endócrinas (STEGELMEIER *et al.*, 1994, TAYLOR & STRICKAND, 1998), reprodutivas (PANTER & HARTLEY, 1989), imunes (KARASUNO *et al.*, 1992), embriogênicas (NELSON *et al.*, 1980), função gastrointestinal (PAN *et al.*, 1993) e comprometimento renal (HUXTABLE & DORLING, 1983).

Além da suainsonina, DE BALOGH *et al.* (1999) também encontraram a presença dos alcalóides nortropânicos, calistegina B₂ e C₁, nas folhas da *I. carnea*. Recentemente, HARAGUCHI *et al.* (2003) isolaram, as calisteginas B₁, B₂ e B₃. No entanto, ao contrário do que ocorre com a suainsonina, pouco se sabe sobre os possíveis efeitos biológicos destes alcalóides nortropânicos.

1.2 TOXICOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO, IMPACTO NA PRODUÇÃO ANIMAL E TOXINAS DE PLANTAS

O termo toxicologia do desenvolvimento é recente e refere-se a uma área do conhecimento relativamente nova, mas tem suas raízes firmemente relacionadas à teratologia que foi antigamente relacionada às alterações apenas de ordem estrutural. WILSON (1975) definiu a teratologia como “a ciência interessada em determinar as causas, mecanismos e as manifestações dos erros no desenvolvimento, sejam eles estruturais ou funcionais e podem ser iniciados em qualquer período entre a fertilização e a maturação pós-natal”.

Após a fecundação, dois fatores são essenciais, para que o conceito tenha um desenvolvimento normal: o ambiente intra-uterino e a herança genética adequada, além da interação entre esses dois fatores. Ao contrário do que se pensava a algumas décadas atrás, que o conceito seria totalmente protegido pelo útero materno e a placenta seria uma barreira inviolável a qualquer agente externo, hoje sabe-se que o embrião/feto pode sofrer influências de agentes externos físicos, biológicos e químicos, capazes de provocar diferentes alterações no desenvolvimento do embrião/feto, as quais variam de acordo com o período da gestação em que ocorre a exposição materna (LEMONICA, 2003).

O período do desenvolvimento embrio-fetal de mamíferos pode ser dividido em quatro períodos: implantação, organogênese, desenvolvimento fetal e neonatal (BERNARDI, 2002; LEMONICA, 2003).

O período de implantação inicia-se após a fecundação, a qual é marcada pela fusão dos núcleos do óvulo e do espermatozóide (anfimixia). A

seguir o ovo se divide várias vezes, atingindo o estágio de blástula; esta fase é denominada de segmentação, na qual ocorre o implante do blastocisto no útero. Nesta etapa, qualquer interferência produzida por um agente tóxico leva à embriofetalidade, sendo muito raro a ocorrência de teratogênese (ROGERS & KAVLOCK, 2001; BERNARDI, 2002).

Após a implantação, o embrião inicia uma fase delicada, que abrange desde a proliferação celular até a organogênese propriamente dita. Este é o período organogênico, fase esta mais susceptível à ação de agentes teratogênicos e único período teratogênico da gestação (ROGERS & KAVLOCK, 2001).

Após a organogênese, seguem-se o período de desenvolvimento fetal e período neonatal, quando os tecidos já estão formados e observa-se um notável crescimento do concepto. Agentes teratogênicos administrados à mãe, nesses períodos, não causam o aparecimento de malformações, mas podem interferir com processos de proliferação celular, que resultam em alterações funcionais de importantes sistemas como o sistema nervoso central e/ou endócrino, incluindo déficit no comportamento mental e motor; sendo que essas alterações podem, na maioria das vezes, não ser aparentes ao nascimento e requerem, portanto, cuidadosas avaliações pós-natais e testes da prole exposta ao agente tóxico durante o período pré-natal (KHERA, 1984; SPEAR & FILE, 1996).

Os defeitos congênitos atualmente estão sendo considerados como a principal causa de mortalidade perinatal e morbidez pós-natal em seres humanos. Em países ocidentais, a incidência de anormalidades morfológicas

em seres humanos é de 2-3% dos nascimentos por ano, dos quais só 30-35% se conhece a etiologia. Já, as estimativas de incidência de anomalias em animais domésticos variam amplamente, de 2-12%, dependendo da espécie animal e da pesquisa adotada (HASCHEK & ROUSSEAU, 1998).

Sabe-se que a mortalidade pré-natal e o nascimento de fetos teratogênicos são uma das mais importantes causas de perdas reprodutivas em animais domésticos e têm impacto significativo na rentabilidade de qualquer sistema de produção animal (PANTER et al., 1988; PANTER et al., 1992). Portanto, a realização de estudos de teratologia, nas diferentes espécies animais, tem como objetivo amenizar essas perdas no sistema de produção animal.

Dentre os diversos agentes tóxicos causadores de malformações em ruminantes, estão às toxinas de plantas, que podem afetar drasticamente o embrião, o feto e o neonato, acarretando em perdas econômicas para a produção animal (PANTER et al., 1992; BUNCH et al., 1992). Ressalte-se que estas toxinas podem atuar na placentação, na organogênese, no desenvolvimento embrionário e fetal e até mesmo após o nascimento e na sobrevivência neonatal (JAMES et al., 1992).

Há poucos estudos experimentais em Medicina Veterinária que avaliam as principais implicações da exposição materna às toxinas de plantas e suas conseqüências. Assim, estudos realizados com duas plantas encontradas nos Estados Unidos, a *Astragalus* sp e o *Oxytropis* sp, demonstraram que quando estas são ingeridas por ovinos no início da gestação, causam elevada mortalidade embrionária, insuficiência cardíaca, placentação tardia e filhotes

menores com alterações severas nas articulações (NELSON et al., 1980; PANTER et al., 1988; PANTER et al., 1992). Por outro lado, quando a exposição a estas plantas ocorre durante um período mais avançado da gestação, redonda na diminuição da vascularização uterina e placentária, âmnio e alantóide hidrópicos, desequilíbrio do fluido fetal e abortamento (PANTER et al., 1992).

1.3 AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA NA GESTAÇÃO

A ultra-sonografia é uma técnica diagnóstica não invasiva e segura, a qual permite a obtenção de imagens de tecidos moles sem o uso de radiação, por reflexão de ondas sonoras de alta frequência em contato com os diversos tecidos e órgãos (MILES, 1989). O ultra-som é uma onda sonora produzida por cristais localizados no interior do transdutor, com propriedades piezoelétricas, que se propaga através dos tecidos e eventualmente retorna ao transdutor para produzir a imagem (KAPLAN, 1991).

Não existe outro tipo de diagnóstico por imagem no qual a interação examinador e equipamento sejam tão importantes quanto na ultra-sonografia (HERRING & BJORNTON, 1985). Devido a essa característica é necessário o conhecimento prévio, por parte do examinador, para a realização de um diagnóstico adequado. Os conhecimentos necessários são: noções do princípio físico da ultra-sonografia, do equipamento, conhecimentos profundos da anatomia da região a ser examinada, capacidade de interpretar as imagens normais e anormais dos órgãos examinados e reconhecimento dos artefatos (KAPLAN, 1991).

Na ultra-sonografia é necessário compreender que a velocidade e a frequência são conhecidas e, portanto, o comprimento de onda pode ser calculado, uma vez que a velocidade do som em um determinado tecido é constante. Então, pode ser observado que com o aumento da frequência, há uma diminuição no comprimento de onda, portanto um aumento na resolução de imagem (HERRING & BJORNTON, 1985).

Considerando que uma onda sonora sofre atenuação de decibel por cm por MHz, então transdutores de alta frequência são utilizados para a visualização de estruturas superficiais e apresentam uma boa resolução de imagem; entretanto, os de baixa frequência são utilizados para a visualização de estruturas profundas, com perda de resolução (HERRING & BJORNTON, 1985; POWIS, 1986; WELLS, 1991).

As estruturas têm a capacidade de transmitir ou de refletir as ondas sonoras em diversos graus. O termo anecóico (ou não ecogênico) descreve estruturas que transmitem quase todas as ondas incidentes, mas com pouca capacidade de refletir. Essa é uma característica de estruturas que possuem líquidos no seu interior como bexiga, fluido folicular, vesículas embrionária, ou fluidos fetais, aparecendo em preto no monitor. Estruturas ecogênicas aparecem em branco no monitor, pois refletem a maioria das ondas de volta para o transdutor, sendo uma característica do esqueleto fetal (FARROW, 1992).

As imagens ultra-sonográficas têm sido consideradas importantes em estudos de fetotoxicidade e teratogenicidade em ovelhas, pois é possível comparar a idade fetal aos parâmetros normais do movimento fetal e relacionar

a determinados tipos de malformações induzidas por plantas tóxicas (PANTER et al.,1987).

As plantas do gênero *Astragalus* e *Oxytropis* têm demonstrado diversos efeitos como malformações fetais, atraso na placentação, desenvolvimento cotiledonário anormal e abortamento. Por todos esses efeitos causados por essas plantas, alguns autores (PANTER et al.,1987; PANTER et al.,1999) utilizaram as imagens ultra-sonográficas nos seus experimentos em ovelhas, para o monitoramento durante o período gestacional e, foi possível constatar, através das imagens o acúmulo anormal de fluídos na placenta, a alteração no desenvolvimento dos cotilédones, contrações cardíacas fetal irregulares e abortamento.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os possíveis efeitos teratogênicos da *Ipomoea carnea*, em caprinos.

2.2 Objetivos Específicos

Desenvolver modelo de intoxicação pela *Ipomoea carnea* administrada durante a gestação de cabras, verificando os possíveis efeitos teratogênicos desta planta, os quais serão avaliados através de:

- Peso e ganho de peso;
- Exame clínico;
- Dosagem de enzimas e componentes sangüíneos;
- Avaliação do hemograma;
- Avaliação ultra-sonográfica uterina;
- Estudo anatomopatológico.

Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Caprinos

Foram utilizadas fêmeas de 12 meses de idade e um bode adulto. As fêmeas foram alojadas em baias nas instalações do Centro de Pesquisa em Toxicologia Veterinária (CEPTOX) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), Campus Administrativo de Pirassununga. Os animais receberam como alimento, capim *Napier sp* e cana-de-açúcar (*Sacharum officinarum L.*) *ad libitum* e ração comercial (Socil®).

Antes do início do experimento todas as cabras foram submetidas a exames sorológicos para determinar a concentração de anticorpos de *Mycoplasma sp.*, *Brucella sp.*, *Toxoplasma sp.* e *Leptospira sp.*, certificando-se que todos estes animais estavam livres destes agentes infecciosos.

3.2 Planta

Foi realizado o plantio da *Ipomoea carnea* por estaqueamento em uma área em torno de 1.500 m² de terreno no CEPTOX. Um comprovante da espécie do herbário, foi depositado no Instituto Botânico de São Paulo (SP) - Brasil, sob o número SP-360911. A identificação taxonômica foi executada pela Dra. Rosangela Simão Bianchini, Instituto Botânico de São Paulo.

3.3 Material

3.3.1 Material para a indução de estro

- Esponja de acetato com 60 mg de medroxiprogesterona (MAP-Syntex S.A.);
- Norvormon[®] - Syntex S.A: preparação altamente purificada de gonadotrofina coriônica da égua gestante (PMSG) + gonadotrofina coriônica eqüina (eCG);
- 75 µg de Ciosin[®] - Coopers Brasil Ltda: clorprostenol sódico - análogo sintético da prostaglandina F_{2α}.

3.3.2 Material para confirmação de gestação e mensuração ultra-sonográfica

- Aparelho de ultra-som Scanner 100 Vet- Pie Medical (Nutricell[®] – Nutrientes Celulares, Campinas, SP, Brasil), com transdutor linear de 6,0 e 8,0 MHz;
- Máquina de tosquia (Golden A-5 Clipper – Oster[®]) provida de lâmina tamanho 40;
- Luvas de latex para procedimento (Sempremed[®]);
- Gel para ultra-som (BioGel[®]).

3.3.3 Material para o exame clínico

- Estetoscópio;
- Termômetro clínico;
- Balança digital Mart[®] LC 200.

3.3.4 Material para hemograma

- Pipeta hematimétrica para hemácias;
- Pipeta hematimétrica para leucócitos;
- Câmara de Neubauer modificada;
- Tubos capilares para determinação de hemograma;
- Massa de vedação (Fanem[®]);
- Microcentrífuga (Centimicro[®]. Mod.211 Fanem[®]);
- Cartão de leitura de hematócrito;
- Lâminas de vidro para microscopia (Perfecta[®]);
- Microscópio óptico comum binocular (Olympus[®]);
- Etilenodiamino-tetracética-disódica (EDTA);
- Frascos de vidro de 5 ml;
- Corante de Rosenfeld.

3.4. Kits para bioquímica sérica e equipamento

- Glicose (Laborlab®)
- Colesterol (Laborlab®);
- Fosfatase alcalina (Ecoline-25®, Merck®);
- Aspartato aminotransferase (AST) (Ecoline-25®, Merck®);
- Gama glutamiltransferase (GGT) (Ecoline-25®, Merck®);
- Creatinina (Laborlab®);
- Uréia (Laborlab®);
- Albumina (Ecoline-25®, Merck®);
- Proteína total (Ecoline-25®, Merck®);
- Espectrofotômetro B382 Micronal®.

3.5. Drogas

- Xilazina (Rompun®)
- Pentobarbital sódico

3.6. PROCEDIMENTOS

3.6.1 Indução do estro por esponjas impregnadas com progestágeno

Para se ter uma homogeneidade no período gestacional, as cabras receberam tratamento hormonal para a indução do estro. Para tanto, foi empregado o procedimento proposto por Traldi (1994), que utiliza uma esponja impregnada com 60 mg de acetato de medroxiprogesterona, que permaneceu no interior da vagina por 10 dias. Dois dias antes do final deste tratamento (dia 8), procedeu-se a administração intramuscular de 250 UI (1,0 ml) por animal de eCG e 0,3 ml de $\text{PGF}_{2\alpha}$, para promover o crescimento folicular. No 10º dia procedeu-se a retirada da esponja e após cerca de 20 h (24-48 horas) as cabras manifestaram estro, sendo cobertas pelo reprodutor. A Figura 2 ilustra este procedimento.

Figura 2 – Esquema de indução do cio em cabras, empregando-se esponja impregnada com progestágeno por 10 dias, associado à administração intramuscular de eCG e $\text{PGF}_{2\alpha}$.

3.6.2 Acasalamento

As cabras foram fecundadas por meio de monta natural; todas foram cobertas pelo mesmo reprodutor, sendo permitido até 4 coberturas/dia, para que não houvesse redução da fertilidade. As cabras que foram cobertas até às 11 horas da manhã, tiveram este dia considerado com dia 1 da gestação; aquelas cabras que foram cobertas após esse horário, este dia foi considerado como dia 0 da gestação. Este esquema foi adotado para não haver um número excessivo de animais submetidos à avaliação ultra-sonográfica no mesmo dia.

3.6.3 Avaliação ultra-sonográfica para a confirmação de gestação

A detecção da gestação foi feita pela avaliação ultra-sonográfica, via transretal, realizada a cada 24 horas, do 24º ao 27º dia após a cobertura. Foi empregado o aparelho de ultra-som Scanner 100 Vet- Pie Medical, adaptando-se um tubo de policloreto de vinila (PVC) ao transdutor para servir de extensor e apoio, facilitando sua manipulação transretal. A fixação ao transdutor foi feita com uma fita adesiva elástica, que permitiu a fixação adequada, evitando traumatismo no esfíncter anal (LIMA, 2000).

Para a realização da avaliação ultra-sonográfica por via transretal, a cabra foi contida em estação. Em seqüência, foi aplicado gel para ultra-som (BioGel®) no esfíncter anal para lubrificar e facilitar o subsequente esvaziamento do conteúdo fecal da parte final do reto.

A seguir, o gel foi colocado sobre o transdutor, que foi introduzido no reto, buscando visualizar a bexiga e os cornos uterinos. Nesse momento, o transdutor foi girado em um ângulo de 90 graus no sentido horário e 180 graus no sentido oposto até que todo trato reprodutivo pudesse ser explorado (SCHRICK & INSKEEP, 1993).

A confirmação da gestação foi evidenciada (LIMA, 2000) pela presença de líquido no útero, caracterizada pela visualização de áreas anecogênicas próximas à bexiga urinária e pela presença da vesícula embrionária, caracterizada pelo acúmulo de fluido embrionário anecogênico de forma arredondada ou alongada bem delimitada e pela detecção do embrião no interior da vesícula embrionária, que foi caracterizado pelo surgimento de um ponto ecogênico próximo à parede uterina.

3.6.4 Identificação e mensuração fetal avaliadas pelo exame ultra-sonográfico

Os exames ultra-sonográficos de identificação e mensuração fetal foram realizados na 5ª semana de gestação (35 ± 2 dias) pelas vias transretal e transabdominal, e nas 7ª (49 ± 2 dias) e 9ª (56 ± 2 dias) semanas de gestação, apenas pela via transabdominal.

Para a realização do exame ultra-sonográfico abdominal, a região foi depilada, empregando-se uma máquina de tosquia. Os animais foram submetidos a jejum hídrico e alimentar de 12 horas, para diminuir a quantidade de fezes no reto e contidos em estação.

A seguir, foi aplicado o gel tanto sobre o transdutor, quanto sobre a região depilada e procedeu-se sua manipulação. Foram feitas as seguintes mensurações fetais: presença de movimentos fetais, batimento cardíaco, comprimento cranio-caudal (CCC), diâmetro biparietal (DBP), diâmetro do abdome (DA) e diâmetro do tórax (DT).

O movimento embrionário foi avaliado pelas contrações do embrião presente no interior da vesícula amniótica, sendo este caracterizado pela presença de uma estrutura ecogênica próximo à parede uterina (NICOLA et al., 1984)

O batimento cardíaco foi determinado pela contração de um pequeno ponto ecogênico na região torácica do embrião e/ou feto.

Os demais parâmetros (CCC, DBP, DA e DT) foram tomados com a imagem congelada, através do traçado de uma linha reta entre dois pontos definidos, utilizando-se o *caliper* eletrônico do aparelho de ultra-som; os valores foram expressos em milímetros e anotados em uma ficha própria.

O CCC foi determinado pelo tamanho da linha traçada entre a parte anterior do crânio (osso occipital) até a base da cauda (primeira vértebra coccígea) (KAHN, 1994).

O DBP que foi determinado pela maior distância entre os ossos biparietais que se apresentaram hiperecogênicos, contrastando internamente com o córtex cerebral que se apresentava de forma hipoecogênica (KAHN, 1994).

O DA foi determinado pela maior distância entre os bordos do tronco, obtidos em corte horizontais ou transversais na altura entre a última costela e o cordão umbilical (CHAVEZ MORENO et al., 1996)

O DT foi determinado pela distância entre os bordos ecogênicos de duas costelas em corte horizontal na altura do coração (CHAVEZ MORENO et al., 1996).

No caso de gestação gemelar foi considerado a média dos dois embriões/fetos, uma vez que o número de fetos não influencia nas suas medidas nos 2/3 iniciais de gestação (GONZÁLES DE BULNES et al., 1998).

3.6.5 Administração de *Ipomoea carnea* às cabras

As cabras receberam no cocho a *Ipomoea carnea* recém colhida, nas doses de 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg/dia a partir do 27º dia de gestação até o final da gestação. Para tanto, os caules verdes, com folhas e flores recém colhidos, foram triturados e imediatamente oferecidos aos animais. Todas as manhãs, primeiramente foi oferecida a planta e após sua total ingestão, a dieta foi complementada com cana-de-açúcar, capim *Napier* e ração comercial.

3.6.6 Avaliação do peso e ganho de peso de caprinos

As cabras foram pesadas individualmente imediatamente antes do início do experimento e, a seguir, semanalmente, em jejum, sempre no período matutino, entre 8:00 e 9:00 h. Os cabritos foram pesados ao nascimento e, posteriormente, a cada semana até o final do experimento. O ganho de peso foi calculado a partir dos pesos obtidos.

3.6.7 Avaliação clínica dos caprinos

As cabras e os filhotes foram submetidas à avaliação clínica, semanalmente, no período matutino, sempre entre 8:30 e 9:30 h. Foram avaliadas as possíveis alterações nervosas.

3.6.8 Dosagens de enzimas e componentes sanguíneos

O sangue dos caprinos foi colhido quinzenalmente, por punção da veia jugular, com auxílio de seringas sem anticoagulante, a fim de obter-se o soro. Este material foi usado para a realização de dosagens de glicose, colesterol, AST, GGT, uréia, fosfatase alcalina, albumina e proteína total, empregando-se *kits* comerciais específicos e espectrofotômetro. Estes *kits* empregam métodos enzimáticos, colorimétricos ou cinéticos e foram usados obedecendo-se as recomendações dos fabricantes.

3.6.9 Determinação do hemograma

O hemograma foi constituído pelo eritograma e pelo leucograma. A colheita do sangue para este procedimento foi realizada através da veia jugular, com seringas sem anticoagulante. Foram colhidos 5 ml de sangue, os quais foram transferidos para um frasco com 0,05 ml de solução aquosa de etilenodiamino-tetracética-disódica (EDTA) a 10%, promovendo-se a adequada homogeneização. As amostras de sangue foram imediatamente submetidas aos exames após sua colheita. Com o sangue *in natura* foram realizados esfregaços sangüíneos e, após secarem, foram corados pelo corante de Rosenfeld. A determinação do hemograma foi realizada segundo procedimento recomendado por Birgel (1982).

3.6.10 Estudo anatomopatológico

Após a escolha aleatória de um animal de cada grupo, realizou-se o abate (tranqüilização prévia com xilazina, anestesia com pentobarbital sódico e posterior incisão da veia jugular), estes foram necropsiados e procedeu-se à colheita de fragmentos representativos do fígado, rim, baço, pâncreas, tieróide, linfonodos intestinais e nervo ciático, além de todo encéfalo e porção cranial da medula. Estes tecidos foram fixados em formol a 10%. Posteriormente, o material foi seguímentado, sendo emblocado, cortado e corado com hematoxilina-eosina, conforme técnica rotineira de histologia, para observações de possíveis alterações microscópicas.

3.6.11 Avaliação de anomalias e/ou malformações fetais

Após o nascimento e identificação do sexo, foram realizados exames minuciosos para constatar a conformação e posicionamento de olhos, boca, crânio, mandíbula, membros anteriores e posteriores, cauda e pele, além da presença de perfuração anal, para pesquisa de possíveis malformações e/ou anomalias externas. Os filhotes que apresentavam malformações incompatíveis com a sua sobrevivência foram submetidos à eutanásia (xilazina e pentobarbital sódico) e, em seguida, necropsiados para avaliação de possíveis alterações macroscópicas em vísceras das cavidades abdominal e torácica, e do SNC.

3.7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram utilizadas 20 cabras nulíparas, com aproximadamente 1 ano de idade, divididas em 4 grupos iguais: 1 controle e 3 experimentais. Estas fêmeas foram induzidas ao estro e em seguida acasaladas, conforme procedimento descrito em 3.6.1 e 3.6.2. Do 24º ao 27º dia de gestação foram realizados exames ultra-sonográficos para a confirmação da gestação (item 3.6.3) e na 5º, 7º e 9º semanas para a realização das mensurações fetais e demais parâmetros (item 3.6.4). Durante o período da gestação, a partir do 27º dia pós-coito, os animais do grupo experimental receberam as diferentes doses de *Ipomoea carnea*: 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de peso/dia. Todos os animais de ambos grupos receberam ração e cana como forrageira (item 3.6.5). Semanalmente os animais foram pesados, calculando-se o ganho de peso e foi realizada a avaliação clínica, conforme descrito nos itens 3.6.6 e 3.6.7. Quinzenalmente foi colhido sangue para dosagem das diferentes enzimas e componentes sanguíneos (item 3.6.8) e mensalmente colheu-se sangue dos animais para a realização do hemograma (item 3.6.9). Ao final do período experimental, os animais foram submetidos a eutanásia, sendo colhido material para o estudo anatomopatológico, conforme descrito no item 3.6.10. No dia do nascimento, todos os filhotes foram cuidadosamente avaliados para identificação de possíveis malformações, conforme descrito no item 3.6.11 e foi escolhido, ao acaso, 1 filhote de cada grupo, sendo submetidos à eutanásia, para a realização do estudo anatomopatológico (item 3.6.10).

Os filhotes sobreviventes foram pesados durante 2 meses, avaliando-se o ganho de peso; ainda foi colhido sangue quinzenalmente para a dosagem das

diferentes enzimas e componentes sanguíneos (item 3.6.8) e mensalmente colheu-se sangue dos filhotes para a realização de hemograma (item 3.6.9). Aos 2 meses de idade, 2 filhotes de cada grupo foram abatidos, sendo colheitado material para o estudo anatomopatológico, conforme descrito no item 3.6.10.

3.8 Análise estatística

Foi empregado *software* GraphPad InStat v2.01 (GRAPHPAD, 1993) para a realização das análises estatísticas.

Os resultados estão apresentados na forma de média, seguidos por seu respectivo desvio-padrão. Para a detecção das diferenças significantes entre os grupos posteriormente a análise de variância ANOVA, o teste de escolha foi o de Dunnett.

A probabilidade de $p < 0,05$ foi considerada capaz de revelar diferenças significantes entre os grupos.

Resultados

4. RESULTADOS

O esquema de indução do cio utilizando-se esponja impregnada com progestágeno, associado à administração de eCG e PGF_{2α} e, posterior, acasalamento pelo reprodutor mostrou ser eficiente para a obtenção de prenhez em todas as 20 cabras utilizadas neste experimento.

A Tabela 1 mostra o peso dos animais da 1ª a 18ª semana após o início da exposição a planta. As análises de variância revelaram haver diferenças entre os grupos na 7ª, 8ª, 9ª, 10ª, 11ª, 12ª, 13ª, 14ª, 15ª, 16ª, 17ª e 18ª semanas do experimento ($F_7=4,487$; $F_8=4,127$; $F_9=5,672$; $F_{10}=6,913$; $F_{11}=7,921$; $F_{12}=5,358$; $F_{13}=6,420$; $F_{14}=5,479$; $F_{15}=4,419$; $F_{16}=4,769$; $F_{17}=5,348$; $F_{18}=5,510$; $df=3/18$ e $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) do peso dos animais tratados com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* nas semanas 7ª, 9ª, 10ª, 11ª, 13ª, 14ª e 15ª; e nas cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, nas semanas 7ª, 8ª, 9ª, 10ª, 11ª, 12ª, 13ª, 14ª, 15ª, 16ª, 17ª e 18ª.

Em relação ao ganho de peso semanal (Tabela 2), as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os grupos na 4ª, 6ª e 10ª semanas do experimento ($F_4=8,695$, $F_6=10,225$ e $F_{10}=5,279$; $df=3/19$, $df=3/18$ e $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) no ganho de peso dos animais do grupo de cabras tratadas com 1,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle na 6ª semana do experimento; nos animais tratados com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* durante 4ª e 6ª semanas; e dos animais do grupo tratados com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, na 4ª, 6ª e 10ª semanas.

A Tabela 3 mostra o ganho de peso mensal e total desses animais. Assim, as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os grupos no 1º mês e no período total ($F=7,188$ e $df=3/19$; $F=8,470$ e $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). Considerando-se o ganho de peso, no 1º mês e no período total do experimento, verificou-se que os caprinos tratados com 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram, em relação ao grupo controle, diminuição significativa ($p<0,05$) deste parâmetro.

Os parâmetros do eritrograma são apresentados na Tabela 4. A análise estatística aplicada mostrou diferenças significantes entre os grupos, no número de hemácias na 16ª semana do experimento ($F=3,916$, $df=3/18$; $p<0,05$) e porcentagem do hematócrito na 5ª e 10ª semanas do experimento ($F=4,023$, $df=3/19$; $F=6,075$, $df=3/18$ respectivamente; $p<0,05$) e na porcentagem de hemoglobina, na 5ª semana do experimento ($F=3,335$, $df=3/19$; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) no número de hemácias e na porcentagem de hemoglobina de cabras tratados com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, quando comparado com aqueles valores obtidos dos animais do grupo controle na 5ª e 10ª semanas do experimento. Ainda o teste de Dunnett revelou haver diminuição significativa ($p<0,05$) na porcentagem do hematócrito de cabras tratadas com 5,0 kg e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, quando comparado com aqueles valores obtidos dos animais do grupo controle na 5ª e 10ª semanas do experimento. Ainda, quanto ao eritrograma, avaliando-se o volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e a concentração de hemoglobina corpuscular média, a análise estatística utilizada revelou não haver diferenças significantes ($p>0,05$), em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 5).

Os parâmetros do leucograma destes animais são apresentados nas Tabelas 6 e 7. As análises estatísticas revelaram não haver diferenças significantes ($p > 0,05$), em nenhum dos parâmetros avaliados.

Quanto aos dados de bioquímica sérica, verificou-se que, em relação aos níveis sanguíneos de glicose, as análises de variância revelaram haver diferenças entre os grupos na 10^a, 12^a, 14^a e 16^a semanas do experimento ($F=5,532$, $F=8,337$, $F=15,544$ e $F=8,250$, respectivamente; $df=3/18$ e $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou o aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis séricos de glicose daqueles animais dos grupos tratados com 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, na 10^a, 14^a e 16^a semanas do experimento (Tabela 8).

A Tabela 9 mostra os dados obtidos relativos aos níveis de colesterol destas cabras. Assim, pode-se verificar que as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os grupos na 14^a e 16^a semanas do experimento ($F=8,518$ e $F=7,119$, respectivamente; $df=3/18$ e $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou uma diminuição significativa ($p < 0,05$) nos níveis séricos de colesterol daqueles animais dos grupos tratados com 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, na 14^a e 16^a semanas do experimento.

Quanto aos níveis de GGT destes animais (Tabela 10), a análise estatística revelou diferença significativa entre os grupos na 2^a, 4^a, 6^a, 8^a, 10^a, 12^a, 14^a e 16^a semanas de tratamento ($F=8,15$, $df=3/19$; $F=7,606$, $df=3/19$; $F=9,450$, $df=3/19$; $F=15,789$, $df=3/18$; $F=11,737$, $df=3/18$; $F=8,145$, $df=3/18$; $F=20,076$, $df=3/18$; $F=24,323$, $df=3/18$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou uma diminuição significativa ($p < 0,05$) dos níveis

desta enzima, naqueles animais tratados com 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, quando comparado com os valores obtidos das cabras controles, na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de tratamento. Este teste permitiu também detectar diminuição significativa ($p < 0,05$) nos níveis de GGT, em relação ao grupo controle, naqueles animais tratados com 1,0 g/kg de *Ipomoea carnea* durante 16ª semana de experimento.

A Tabela 11 mostra os dados relativos aos níveis de AST das cabras. A aplicação da análise ANOVA detectou diferença significativa entre os grupos na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de tratamento ($F=41,770$, $df=3/19$; $F=28,803$, $df=3/19$; $F=69,094$, $df=3/18$; $F=25,739$, $df=3/18$; $F=46,262$, $df=3/18$; $F=123,39$, $df=3/18$; $F=14,287$, $df=3/18$; $F=16,232$, $df=3/18$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis de AST nos animais tratados com 1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle, na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de tratamento.

Em relação aos níveis de uréia destes animais (Tabela 12), a aplicação da análise ANOVA revelou diferenças significantes, entre os grupos, na 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de tratamento ($F=7,366$; $F=4,625$; $F=3,712$; $F=14,204$; $F=20,269$ e $F=11,757$, respectivamente; $df=3/18$ e $p < 0,05$). A aplicação consecutiva do teste de Dunnett detectou aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis de uréia dos animais tratados com 1,0 g/kg de *Ipomoea carnea* em relação ao grupo controle, na 6ª e 16ª semanas de tratamento. A aplicação deste mesmo teste estatístico revelou que os animais do grupo de cabras tratadas com 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de uréia, em relação ao grupo controle, durante

a 16ª semana. A aplicação do teste de Dunnett revelou ainda, que as cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea* durante a 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de experimento apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de uréia, em relação ao grupo controle.

Quanto aos níveis de fosfatase alcalina destes animais (Tabela 13), verificou-se diferenças significantes entre os grupos na 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de experimento ($F=11,594$, $F=8,202$, $F=12,981$; $F=5,362$; $F=34,756$; $F=19,915$, respectivamente; $df=3/18$ e $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis desta substância em todos os grupos experimentais, em relação ao grupo controle, durante a 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de experimento.

A Tabela 14 mostra os dados relativos aos níveis de albumina das cabras. A aplicação da análise ANOVA mostrou haver diferença significativa entre os grupos, na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de tratamento ($F=4,772$, $df=3/19$; $F=5,145$, $df=3/19$; $F=6,145$, $df=3/18$; $F=4,803$, $df=3/18$; $F=24,246$, $df=3/18$; $F=21,058$, $df=3/18$; $F=64,587$, $df=3/18$; $F=17,216$, $df=17/216$, respectivamente; $p < 0,05$). A utilização do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis desta substância naqueles animais do grupo que receberam 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle na 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª, 14ª e 16ª semanas de experimento.

Quanto aos níveis de proteína total das cabras (Tabela 15), a aplicação da análise ANOVA mostrou haver diferença significativa entre os grupos, na 6ª e 8ª, semanas de tratamento ($F=15,527$, $F=9,681$, respectivamente; $df=3/18$ e $p < 0,05$). A utilização do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis desta substância naqueles

animais do grupo que receberam 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, em relação ao grupo controle na 6ª e 8ª semanas de experimento.

A Tabela 16 mostra o peso semanal de filhotes provenientes de cabras que foram submetidas a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *I. carnea*. A análise estatística não revelou diferenças significantes ($p > 0,05$) entre os grupos.

O eritrograma destes filhotes é apresentado nas Tabelas 17 e 18. As análises estatísticas aplicadas não mostraram diferenças significantes ($p > 0,05$) entre os grupos, em nenhum dos parâmetros avaliados.

Da mesma maneira, as análises estatísticas aplicadas não revelaram alterações significantes ($p > 0,05$) entre os grupos, nos diferentes parâmetros do leucograma (Tabelas 19 e 20).

A Tabela 21 mostra os níveis sanguíneos de glicose dos filhotes provenientes de cabras expostas a *I. carnea*. A análise de variância mostrou haver alterações significantes ($p < 0,05$) entre os valores obtidos dos animais dos diferentes grupos nos 14º, 28º, 42º, 56º e 70º dias de vida ($F=13,922$, $df=3/19$; $F=11,496$, $df=3/19$; $F=9,087$, $df=3/18$; $F=12,511$, $df=3/18$; $F=19,801$, $df=3/18$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou a diminuição significativa ($p < 0,05$) nos níveis séricos de glicose daqueles filhotes do grupo de 1,0 g/kg de *I. carnea* em relação ao grupo controle nos 14º e 28º dias de vida. A aplicação do teste de Dunnett revelou, ainda, que os filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a 7,5 g/kg de *I. carnea*, nos 14º, 28º, 42º, 56º e 70º dias de vida apresentaram diminuição significativa ($p < 0,05$) nos níveis séricos de glicose, quando comparado com os valores obtidos dos animais do grupo controle.

A Tabela 22 mostra os dados obtidos relativos aos níveis de colesterol destes filhotes. As análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os grupos nos 14º, 28º, 56º e 70º dias de vida ($F=28,264$, $df=3/19$; $F=10,002$, $df=3/19$; $F=14,508$, $df=3/18$; $F=7,903$, $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou aumento significativo ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol daqueles filhotes do grupo de 1,0 g/kg de *I. carnea* em relação ao grupo controle, nos 14º, 28º, 56º e 70º dias de vida. A aplicação do teste de Dunnett revelou ainda, que os filhotes do grupo de 5,0 g/kg de *I. carnea* apresentou, no 14º dia de vida, aumento significativo ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol, quando comparado com os valores obtidos dos animais do grupo controle. Este mesmo teste revelou haver aumento significativo ($p<0,05$) nos níveis séricos de colesterol de filhotes, cujas cabras foram tratados com 7,5 g/kg de *I. carnea*, no 56º dia de vida, quando comparado àqueles dados provenientes dos animais controles.

Quanto aos níveis de GGT destes cabritos (Tabela 23), a análise estatística revelou diferenças significantes entre os grupos nos 14º e 56º dias de vida ($F=7,048$, $df=3/19$; $F=16,385$, $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou diminuição significativa ($p<0,05$) dos níveis desta enzima, naqueles filhotes do grupo de 1,0 e 7,5 g/kg de *I. carnea*, quando comparado com os valores obtidos dos cabritos controles, nos 14º e 56º dias de vida.

A Tabela 24 mostra os dados relativos aos níveis de AST dos cabritos. A aplicação da análise ANOVA detectou diferenças significantes entre os grupos nos 14º, 42º e 56º dias de vida ($F=12,938$, $df=3/19$; $F=11,258$, $df=3/19$; $F=5,571$, $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação do teste de

Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis de AST, nos filhotes do grupo de 1,0 g/kg de *I. carnea*, em relação ao grupo controle, nos 14º e 42º dias de vida. Este mesmo teste revelou também, aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis desta enzima, naqueles filhotes provenientes de cabras que receberam 5,0 g/kg de *Ipomoea carnea* nos 14º e 42º dias de vida. A aplicação do teste de Dunnett revelou ainda, que os cabritos do grupo de 7,5 g/kg de *I. carnea* apresentaram-nos 14º, 42º e 56º dias de vida aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de AST em relação ao grupo controle.

Em relação aos níveis de uréia destes cabritos (Tabela 25), a análise ANOVA revelou diferenças significantes, entre os grupos, nos 56º e 70º dias de vida ($F=5,914$, $df=3/18$; $F=4,687$, $df=3/18$, respectivamente; $p < 0,05$). A aplicação consecutiva do teste de Dunnett detectou aumento significativo ($p < 0,05$) dos níveis de uréia dos filhotes do grupo de 7,5 g/kg de *I. carnea* em relação ao grupo controle, nos 56º e 70º dias de vida.

A Tabela 26 mostra os dados relativos aos níveis de creatinina destes filhotes. A aplicação da análise ANOVA mostrou haver diferenças significantes entre os grupos, nos 28º, 42º, 56º e 70º dias de vida ($F=15,431$, $df=3/19$; $F=15,186$, $df=3/18$; $F=4,935$, $df=3/18$ e $F=8,360$, $df=3/19$, respectivamente; $p < 0,05$). A utilização do teste de Dunnett revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis desta substância naqueles filhotes do grupo de 1,0 g/kg de *I. carnea*, em relação ao grupo controle nos 28º, 42º, 56º e 70º dias de vida. A aplicação do teste de Dunnett revelou ainda, que os cabritos do grupo de 5,0 g/kg de *I. carnea* no 28º dia de vida apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de creatinina, em relação ao grupo controle. Este mesmo teste revelou haver aumento significativo ($p < 0,05$) nos

níveis séricos de creatinina de filhotes do grupo de 7,5 g/kg de *I. carnea*, nos 28º e 42º dias de vida, quando comparado àqueles dados provenientes dos animais controles.

Quanto aos níveis séricos de fosfatase alcalina, a análise de variância mostrou não haver alterações significantes ($p>0,05$) entre os valores obtidos dos animais dos diferentes grupos (Tabela 27).

Em relação aos níveis de albumina destes cabritos (Tabela 28), a aplicação da análise ANOVA revelou diferenças significantes, entre os grupos, nos 14º e 70º dias de vida ($F=8,639$, $df=3/19$; $F=6,003$, $df=3/18$, respectivamente; $p<0,05$). A aplicação consecutiva do teste de Dunnett detectou aumento significativo ($p<0,05$) dos níveis de albumina dos filhotes do grupo de 1,0 g/kg de *I. carnea* em relação ao grupo controle no 14º dia de vida e diminuição durante o 70º dia de vida. A aplicação do teste de Dunnett revelou ainda, que os cabritos do grupo de 7,5 g/kg de *I. carnea* no 70º dia de vida apresentaram diminuição significativa ($p<0,05$) nos níveis de albumina, em relação ao grupo controle.

A Tabela 29 mostra os dados relativos aos níveis de proteína total dos cabritos. A aplicação da análise ANOVA detectou não haver alterações significantes ($p>0,05$) entre os valores obtidos dos animais dos diferentes grupos.

Os batimentos cardíacos fetais, avaliados pela ultra-sonografia são apresentado na Tabela 30. A análise estatística utilizada revelou não haver diferenças significantes dos animais dos diferentes grupos ($p>0,05$).

A Tabela 31 mostra e figura 33 ilustra os dados obtidos relativos aos movimentos fetais, avaliados pela ultra-sonografia. Assim, pode-se verificar que

as análises de variância realizadas revelaram haver diferenças entre os grupos nas 5ª, 7ª e 9ª semanas de gestação ($F_5=6,250$; $F_7=19,409$; $F_9=5,990$; $df=3/19$ e $p<0,05$). A aplicação do teste de Dunnett detectou diminuição significativa ($p<0,05$) nos movimentos fetais de todos os animais tratados com a *I. carnea* em relação ao grupo controle, nas 5ª, 7ª e 9ª semanas de gestação.

Somente as cabras que receberam 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea* apresentaram sintomatologia clínica, a partir da 6ª semana de intoxicação, caracterizada por apatia, nistagmo, andar cambaleante (“embriaguez”), instabilidade postural (Fig.34) e posição de cavalete com andar extremamente rígido, sempre se apoiando nas paredes da baia, tremores musculares e mucosas pálidas.

No estudo anatomopatológico não foram encontradas nenhuma alteração macroscópica nos órgãos das cabras dos diferentes grupos experimentais. Porém, nos tratados com a *Ipomoea carnea*, as lesões histológicas incluíram vacuolização citoplasmática dos hepatócitos (Fig.35A); vacuolização citoplasmática do epitélio renal (Fig.35B); hipertrofia das células do epitélio folicular, espessamento coloidal e vacuolização citoplasmática dos folículos tireoideanos (Fig.35C); vacuolização citoplasmática e desorganização do parênquima pancreático (Fig.35D); intensa proliferação celular dos lóbulos tímicos (Fig.35E); e depleção celular acentuada da polpa branca esplênica. Estas alterações histopatológicas verificadas nestes tecidos ocorreram nas cabras dos três grupos experimentais (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*) e mostraram ser dose-dependente.

Os achados histopatológico do SNC foram observados apenas nas cabras dos grupos que receberam 5,0 e 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*, sendo

eles: *Status Spongiosus* no cerebelo (Fig.36A); vacuolização citoplasmática em células de Purkinje (Fig.36B); rarefação da camada granular com perda das células de Purkinje (Fig.36C); córtex com vacuolização neuronal, gliose, congestão/edema e neuronofagia; gliose na substância cinzenta, tumefação e vacuolização em neurônios motores inferiores da medula espinhal; vacuolização neuronal e neuronofagia em mesencéfalo (Fig.36D.); núcleo basal com vacuolização neuronal, gliose e neuronofagia; tumefação axonal, vacuolização neuronal e vacuolização na substância branca da ponte; e tálamo com congestão, vacuolização neuronal e neuronofagia.

Quando as mensurações fetais ultra-sonografia do (comprimento crânio-caudal (CCC), diâmetro abdominal (DA), diâmetro torácico (DT) e o diâmetro biparietal, as análises estatísticas não revelaram diferenças significantes entre os animais dos diferentes grupos ($p>0,05$) - Tabela 32 e Figura 37.

Na tabela 33 são apresentados os parâmetros reprodutivos de cabras prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses de *I. carnea*, onde foi observado apenas um abortamento no 2º mês de gestação de uma cabra tratada com a dose de 7,5 g/kg; este feto apresentava artrogripose e ausência do fechamento da cavidade abdominal - *Schistosomus reflexus* (Fig.38A). Em relação a outras ocorrências de malformações fetais ao nascimento, observaram-se dois filhotes com teratogênese no grupo de 5,0 g/kg, sendo que ambos apresentavam retrognatia e contratura congênita múltipla dos membros (Fig.38B); neste mesmo grupo constatou-se a ocorrência de um natimorto, que não apresentava nenhuma malformação. Em relação ao

grupo de 7,5 g/kg observou-se três filhotes com teratogênese, sendo dois com retrognatia e artrogripose (Fig.38D) e o terceiro foi abortado com malformações acima descritas.

Os estudos histopatológico das estruturas colhidas dos filhotes mostraram alterações apenas nos cabritos dos grupos experimentais de 5,0 e 7,5 g/kg de *I. carnea*. Estas alterações foram: vacuolização citoplasmática dos hepatócitos, proliferação de ductos biliares e aumento de focos de hematopoese (Fig.39A); vacuolização citoplasmática do epitélio renal e congestão (Fig.39B); vacuolização citoplasmática em epitélio dos folículos tireoideanos (Fig.39C); desarranjo e proliferação exacerbada de células acinares, alterações em ilhotas de Langerhans com desarranjo celular e congestão no parênquima pancreático (Fig.39D); expansão da região medular dos lóbulos tímicos mostrando intensa proliferação celular e congestão (Fig.39E); linfonodo apresentando-se hiperplásicos com desenvolvimento dos centros germinativos (Fig.39F).

Com relação ao estudo histopatológico do SNC, apenas os filhotes dos grupos experimentais de 5,0 e 7,5 g/kg de *I. carnea* apresentaram alterações, sendo observadas: perda de células de Purkinje (Fig.40A); células de Purkinje com vacuolização citoplasmática (Fig.40B); dilatações císticas, gliose e congestão no córtex (Fig.40C); medula espinhal com perda de neurônio motor inferior e gliose (Fig.40D); núcleo basal apresentado neuronofagia e vacuolização citoplasmática (Fig.41A); tumefação axonal e degeneração walleriana em mesencéfalo (Fig.41B); tumefação axonal e áreas de hemorragias no corno ventral da medula espinhal (Fig.41C); balões axonais na substância cinzenta do corno ventral e vacuolização da substância branca

na coluna dorsal da medula espinhal (Fig.41D); tumefação axonal e vacuolização neuronal em ponte; tálamo e tubérculo olfatório apresentando focos de hemorragias, congestão, neuronofagia e gliose.

Tabela 1: Peso (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
1 ^a	38,51 ± 2,32 (5)	41,82 ± 4,65 (5)	39,48 ± 2,39 (5)	37,70 ± 1,42 (5)
2	39,16 ± 2,37 (5)	41,09 ± 4,27 (5)	38,96 ± 2,42 (5)	37,97 ± 2,13 (5)
3 ^a	39,90 ± 2,57 (5)	41,66 ± 4,05 (5)	38,65 ± 2,34 (5)	38,42 ± 3,03 (5)
4 ^a	40,63 ± 2,73 (5)	41,42 ± 3,91 (5)	38,75 ± 1,45 (5)	37,57 ± 3,67 (5)
5 ^a	42,37 ± 3,19 (5)	42,47 ± 4,40 (5)	38,64 ± 1,22 (5)	38,40 ± 3,05 (5)
6 ^a	43,56 ± 3,23 (5)	44,26 ± 3,35 (5)	40,66 ± 1,52 (5)	40,12 ± 2,25 (4)
7 ^a	45,90 ± 3,07 (5)	43,71 ± 2,74 (5)	41,99 ± 1,38*(5)	40,52 ± 1,50*(4)
8 ^a	46,65 ± 2,59 (5)	44,35 ± 2,85 (5)	43,14 ± 2,09 (5)	41,41 ± 1,01*(4)
9 ^a	48,06 ± 3,00 (5)	45,66 ± 3,24 (5)	43,20 ± 1,07*(5)	42,19 ± 0,98*(4)
10 ^a	49,11 ± 2,33 (5)	45,96 ± 3,24 (5)	43,27 ± 1,86*(5)	43,25 ± 0,99*(4)

Continua

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 1: Peso (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
11 ^a	49,80 ± 2,22 (5)	47,18 ± 3,38 (5)	44,46 ± 2,23*(5)	42,57 ± 0,58*(4)
12 ^a	50,58 ± 2,86 (5)	47,92 ± 3,67 (5)	46,13 ± 2,36 (5)	43,53 ± 0,89*(4)
13 ^a	51,67 ± 2,70 (5)	48,01 ± 3,98 (5)	46,27 ± 1,99*(5)	44,01 ± 1,06*(4)
14 ^a	52,71 ± 3,17 (5)	49,47 ± 4,06 (5)	47,26 ± 2,58*(5)	44,76 ± 1,78*(4)
15 ^a	54,11 ± 4,13 (5)	50,68 ± 4,13 (5)	48,49 ± 2,46*(5)	46,41 ± 1,67*(4)
16 ^a	54,94 ± 4,63 (5)	52,51 ± 3,80 (5)	49,48 ± 2,97 (5)	46,57 ± 1,68*(4)
17 ^a	55,55 ± 5,11 (5)	53,74 ± 3,86 (5)	50,33 ± 2,87 (5)	46,36 ± 1,52*(4)
18 ^a	56,53 ± 5,48 (5)	54,64 ± 3,04 (5)	51,39 ± 2,82 (5)	47,31 ± 1,58*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 3: Peso de cabras (kg) prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 2: Ganho de peso (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
1 ^a	0,64 ± 0,42 (5)	-0,73 ± 0,96 (5)	0,10 ± 0,99 (5)	0,29 ± 0,85 (5)
2 ^a	0,74 ± 0,58 (5)	0,57 ± 0,58 (5)	-0,15 ± 1,07 (5)	0,66 ± 1,44 (5)
3 ^a	0,73 ± 0,72 (5)	-0,24 ± 1,04 (5)	0,10 ± 1,18 (5)	-0,99 ± 1,69 (5)
4 ^a	1,74 ± 1,02 (5)	1,30 ± 0,54 (5)	-0,11 ± 0,33*(5)	0,39 ± 0,42*(5)
5 ^a	1,19 ± 0,13 (5)	1,46 ± 0,93 (5)	2,02 ± 0,93 (5)	2,22 ± ,070 (5)
6 ^a	2,45 ± 0,58 (5)	-0,09 ± 0,98*(5)	1,13 ± 0,35*(5)	0,32 ± 1,04*(4)
7 ^a	1,44 ± 0,45 (5)	0,27 ± 1,10 (5)	1,23 ± 1,05 (5)	0,89 ± 0,65 (4)
8 ^a	1,41 ± 0,87 (5)	1,78 ± 1,44 (5)	0,06 ± 1,78 (5)	0,78 ± 1,25 (4)
9 ^a	1,05 ± 0,86 (5)	0,69 ± 0,36 (5)	0,28 ± 0,87 (5)	1,06 ± 1,06 (4)
10 ^a	0,95 ± 0,35 (5)	0,82 ± 1,05 (5)	1,19 ± 0,77 (5)	-0,67 ± 0,66*(4)

Continua

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 2: Ganho de peso (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais. (continuação).

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
11 ^a	0,78 ± 1,07 (5)	0,74 ± 0,88 (5)	1,67 ± 1,06 (5)	0,95 ± 0,42 (4)
12 ^a	1,09 ± 1,31 (5)	0,19 ± 0,73 (5)	0,14 ± 0,56 (5)	0,49 ± 0,78 (4)
13 ^a	1,13 ± 0,82 (5)	1,36 ± 1,07 (5)	0,99 ± 1,03 (5)	0,76 ± 0,94 (4)
14 ^a	1,38 ± 1,09 (5)	1,21 ± 0,68 (5)	1,23 ± 0,38 (5)	1,65 ± 0,70 (4)
15 ^a	0,83 ± ,076 (5)	1,81 ± 1,95 (5)	0,77 ± 0,75 (5)	0,16 ± 1,81 (4)
16 ^a	0,63 ± 0,52 (5)	1,46 ± 1,03 (5)	0,89 ± 0,29 (5)	-0,21 ± 1,09 (4)
17 ^a	0,98 ± 0,77 (5)	0,92 ± 0,93 (5)	1,06 ± 0,64 (5)	0,93 ± 1,21 (4)

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 4: Ganho de peso de cabras (kg) prenhes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões
 * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 3: Ganho de peso mensal e total (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Meses de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
1º Mês	3,90 ± 1,45 (5)	0,90 ± 2,20*(5)	-0,82 ± 2,09*(5)	-0,07 ± 0,08*(5)
2º Mês	6,70 ± 1,04 (5)	2,95 ± 3,47 (5)	4,60 ± 1,17 (5)	4,88 ± 2,43 (4)
3º Mês	3,61 ± 1,95 (5)	2,44 ± 1,26 (5)	3,07 ± 1,20 (5)	1,80 ± 2,43 (4)
4º Mês	5,04 ± 2,80 (5)	6,76 ± 1,90 (5)	4,90 ± 1,90 (5)	3,60 ± 1,70 (4)
Total	31,36 ± 6,06 (5)	19,34 ± 6,08*(5)	18,56 ± 1,94*(5)	18,59 ± 5,42*(4)

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 5: Ganho de peso mensal e total (kg) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 4: Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de cabaras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5°	17,80 $\pm$ 2,73 (5)	17,25 $\pm$ 2,43 (5)	18,25 $\pm$ 2,10 (5)	15,43 $\pm$ 2,52 (5)
	10°	14,74 $\pm$ 3,71 (5)	15,02 $\pm$ 2,32 (5)	13,14 $\pm$ 2,21 (5)	13,81 $\pm$ 0,85 (4)
	16°	14,94 $\pm$ 1,33 (5)	12,68 $\pm$ 1,98 (5)	13,00 $\pm$ 0,67 (5)	11,67 $\pm$ 0,58*(4)
Hematócrito (%)	5°	35,40 $\pm$ 1,40 (5)	31,40 $\pm$ 1,95 (5)	31,80 $\pm$ 4,27 (5)	30,00 $\pm$ 1,73*(5)
	10°	31,50 $\pm$ 2,65 (5)	28,20 $\pm$ 2,39 (5)	25,20 $\pm$ 2,17*(5)	27,00 $\pm$ 1,64*(4)
	16°	28,75 $\pm$ 1,50 (5)	27,75 $\pm$ 0,96 (5)	27,25 $\pm$ 2,87 (5)	26,67 $\pm$ 3,51 (4)
Hemoglobina (g %)	5°	11,40 $\pm$ 0,85 (5)	10,52 $\pm$ 0,78 (5)	10,42 $\pm$ 1,47 (5)	09,38 $\pm$ 0,76*(5)
	10°	10,12 $\pm$ 1,18 (5)	09,34 $\pm$ 1,11 (5)	08,46 $\pm$ 0,76 (5)	09,22 $\pm$ 0,84 (4)
	16°	09,10 $\pm$ 0,40 (5)	09,18 $\pm$ 0,41(5)	08,03 $\pm$ 1,86 (5)	08,57 $\pm$ 1,20 (4)

*p<0,05, em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 6: Parâmetros do eritograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 5: Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M. -; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de cabras gestantes tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Semanas de Tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
V.C.M. (fl)	5°	20,18 ± 2,48 (5)	18,62 ± 3,69 (5)	17,48 ± 1,90 (5)	20,09 ± 2,73 (5)
	10°	22,27 ± 4,25 (5)	19,13 ± 3,52 (5)	19,41 ± 1,91 (5)	19,82 ± 2,28 (4)
	16°	21,30 ± 1,06 (5)	22,28 ± 3,55 (5)	21,02 ± 2,52 (5)	21,81 ± 0,82 (4)
H.C.M. (pg)	5°	06,49 ± 0,79 (5)	06,21 ± 1,02 (5)	05,71 ± 0,45 (5)	06,35 ± 0,96 (5)
	10°	07,10 ± 1,36 (5)	06,31 ± 1,11 (5)	06,52 ± 0,70 (5)	06,69 ± 0,77 (4)
	16°	06,12 ± 0,40 (5)	07,35 ± 0,96 (5)	06,64 ± 1,12 (5)	07,00 ± 0,24 (4)
C.H.C.M. (%)	5°	32,17 ± 1,58 (5)	33,52 ± 1,82 (5)	32,83 ± 2,87 (5)	31,60 ± 1,69 (5)
	10°	32,08 ± 1,17 (5)	33,08 ± 2,12 (5)	33,57 ± 0,70 (5)	33,85 ± 1,63 (4)
	16°	31,66 ± 0,39 (5)	33,11 ± 1,06 (5)	31,47 ± 1,74 (5)	32,11 ± 0,60 (4)
p>0,05 (ANOVA)

Figura 7: Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M. -; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de cabras gestantes tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela 6: Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Leucócitos (/mm ³)	5º	7380 ± 1040 (5)	9220 ± 1177 (5)	7860 ± 1543 (5)	8200 ± 0930 (5)
	10º	6675 ± 1372 (5)	8300 ± 1691 (5)	6420 ± 2104 (5)	6275 ± 1281 (4)
	16º	6975 ± 1307 (5)	6825 ± 1707 (5)	6275 ± 2085 (5)	7034 ± 0929 (4)
Neutrófilos (/mm ³)	5º	02,82 ± 0,70(5)	02,82 ± 1,01 (5)	02,83 ± 0,56 (5)	02,34 ± 0,91 (5)
	10º	02,55 ± 0,36 (5)	02,79 ± 0,79 (5)	02,00 ± 0,58 (5)	02,84 ± 0,69 (4)
	16º	03,43 ± 0,82 (5)	02,81 ± 1,18 (5)	02,58 ± 1,00 (5)	03,97 ± 0,94 (4)
Linfócitos (/mm ³)	5º	04,08 ± 0,48 (5)	04,97 ± 1,28 (5)	04,64 ± 1,26 (5)	03,44 ± 0,44 (5)
	10º	03,67 ± 0,73 (5)	05,10 ± 1,22 (5)	04,14 ± 1,69 (5)	03,17 ± 1,13 (4)
	16º	03,06 ± 1,21 (5)	03,52 ± 0,48 (5)	03,36 ± 1,62 (5)	02,69 ± 0,73 (4)

p>0,05 (ANOVA)

Figura 8: Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela 7: Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Semanas de Tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Basófilos (/mm ³)	5º	44,40 ± 41,04 (5)	39,80 ± 55,10 (5)	44,80 ± 43,14 (5)	67,40 ± 75,88 (5)
	10º	90,25 ± 110,3 (5)	17,60 ± 39,35 (5)	44,40 ± 77,95 (5)	70,25 ± 67,29 (4)
	16º	69,75 ± 13,07 (5)	12,25 ± 24,50 (5)	34,73 ± 44,78 (5)	78,25 ± 67,29 (4)
Eosinófilos (/mm ³)	5º	88,0 ± 50,22 (5)	70,20 ± 73,76 (5)	72,40 ± 27,72(5)	73,40 ± 45,77(5)
	10º	93,00 ± 73,58 (5)	54,00 ± 50,04 (5)	66,80 ± 42,95 (5)	20,25 ± 40,50 (4)
	16º	69,75 ± 13,07 (5)	56,00 ± 38,00 (5)	64,25 ± 52,21 (5)	92,34 ± 35,39 (4)
Monócitos (/mm ³)	5º	248,80 ± 119,70 (5)	245,60 ± 181,11 (5)	335,00 ± 207,69 (5)	281,80 ± 88,70 (5)
	10º	256,00 ± 250,76 (5)	265,60 ± 299,31 (5)	248,00 ± 167,97 (5)	173,75 ± 92,53 (4)
	16º	310,50 ± 197,32 (5)	414,25 ± 158,66 (4)	232,75 ± 094,63 (4)	285,67 ± 79,70 (4)

p>0,05 (ANOVA)

Figura 9: Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela 8: Níveis séricos de glicose (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	49,80 ± 16,3 (5)	69,80 ± 11,4 (5)	57,40 ± 14,80 (5)	73,40 ± 22,70 (5)
2 ^a	59,80 ± 11,3 (5)	68,20 ± 05,4 (5)	67,00 ± 09,50 (5)	63,60 ± 03,80 (5)
4 ^a	72,60 ± 12,86 (5)	71,20 ± 08,12 (5)	66,20 ± 12,30 (5)	59,40 ± 15,70 (5)
6 ^a	61,40 ± 10,78 (5)	70,20 ± 13,90 (5)	70,00 ± 07,20 (5)	65,75 ± 10,30 (4)
8 ^a	51,60 ± 14,88 (5)	59,80 ± 13,10 (5)	64,80 ± 10,30 (5)	50,75 ± 11,10 (4)
10 ^a	39,40 ± 08,26 (5)	58,40 ± 12,00*(5)	54,20 ± 02,90*(5)	54,75 ± 04,60*(4)
12 ^a	43,40 ± 09,84 (5)	59,40 ± 07,20*(5)	65,60 ± 05,60*(5)	66,75 ± 09,60*(4)
14 ^a	35,80 ± 012,59 (5)	51,60 ± 07,60*(5)	64,60 ± 09,20*(5)	49,75 ± 04,10*(4)
16 ^a	32,40 ± 06,88 (5)	44,00 ± 03,50*(5)	48,40 ± 09,50*(5)	52,25 ± 03,10*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 10: Níveis séricos de glicose (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 9: Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	93,30 ± 24,30 (5)	107,50 ± 14,10 (5)	84,10 ± 06,20 (5)	98,87 ± 13,65 (5)
2 ^a	80,70 ± 18,95 (5)	99,70 ± 19,25 (5)	94,10 ± 13,32 (5)	91,55 ± 16,35 (5)
4 ^a	89,20 ± 21,00 (5)	104,85 ± 34,40 (5)	88,50 ± 20,95(5)	102,45 ± 07,00 (5)
6 ^a	87,80 ± 17,30 (5)	98,10 ± 25,90 (5)	101,60 ± 23,55 (5)	86,94 ± 10,25 (4)
8 ^a	95,00 ± 17,10 (5)	91,00 ± 30,80 (5)	96,45 ± 29,10 (5)	100,70 ± 13,85 (4)
10 ^a	104,10 ± 29,40 (5)	88,70 ± 18,75 (5)	89,50 ± 07,90 (5)	109,50 ± 09,50 (4)
12 ^a	109,30 ± 32,20 (5)	88,20 ± 21,85 (5)	86,20 ± 08,35 (5)	84,00 ± 07,80 (4)
14 ^a	105,20 ± 14,80 (5)	70,60 ± 14,90*(5)	73,60 ± 07,85*(5)	80,00 ± 07,50*(4)
16 ^a	92,60 ± 09,10 (5)	69,60 ± 14,80*(5)	73,40 ± 04,20*(5)	66,25 ± 04,40*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 11: Níveis séricos de colesterol (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 10: Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	25,73 ± 03,32 (5)	22,81 ± 01,99 (5)	23,97 ± 02,03 (5)	23,85 ± 02,44 (5)
2 ^a	21,19 ± 01,40 (5)	22,69 ± 01,32 (5)	17,25 ± 02,57*(5)	16,33 ± 03,56*(5)
4 ^a	20,03 ± 01,51 (5)	20,15 ± 02,60 (5)	20,14 ± 02,79 (5)	14,47 ± 02,00*(5)
6 ^a	19,22 ± 02,37 (5)	19,75 ± 04,12 (5)	13,55 ± 02,07*(5)	11,72 ± 01,91*(4)
8 ^a	17,37 ± 00,82 (5)	20,15 ± 02,40 (5)	13,55 ± 02,80*(5)	11,87 ± 01,02*(4)
10 ^a	18,06 ± 02,76 (5)	16,44 ± 01,67 (5)	13,08 ± 01,05*(5)	11,86 ± 01,00*(4)
12 ^a	15,57 ± 02,23 (5)	15,63 ± 02,52 (5)	11,99 ± 01,35*(5)	10,42 ± 01,25*(4)
14 ^a	16,90 ± 01,80 (5)	16,09 ± 01,80 (5)	11,69 ± 01,44*(5)	09,40 ± 01,73*(4)
16 ^a	21,10 ± 03,95 (5)	15,86 ± 02,34*(5)	10,77 ± 00,78*(5)	09,41 ± 01,67*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 12: Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 11: Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	37,64 ± 02,69 (5)	41,18 ± 01,16 (5)	40,65 ± 02,23 (5)	36,53 ± 02,83 (5)
2 ^a	34,77 ± 01,93 (5)	75,75 ± 07,73*(5)	71,97 ± 08,32*(5)	73,24 ± 07,03*(5)
4 ^a	36,17 ± 03,37 (5)	107,49 ± 21,56*(5)	111,55 ± 14,67*(5)	105,89 ± 14,69*(5)
6 ^a	38,12 ± 02,75 (5)	82,78 ± 10,11*(5)	95,93 ± 08,55*(5)	105,44 ± 07,84*(4)
8 ^a	42,22 ± 02,68 (5)	91,80 ± 18,34*(5)	109,43 ± 19,79*(5)	116,05 ± 07,40*(4)
10 ^a	47,65 ± 08,16 (5)	100,07 ± 06,57*(5)	103,07 ± 11,15*(5)	91,12 ± 06,89*(4)
12 ^a	40,67 ± 04,50 (5)	82,23 ± 03,15*(5)	110,77 ± 05,10*(5)	82,73 ± 09,63*(4)
14 ^a	43,06 ± 06,35 (5)	93,25 ± 24,10*(5)	96,54 ± 04,07*(5)	83,17 ± 14,45*(4)
16 ^a	49,95 ± 08,90 (5)	82,07 ± 18,,36*(5)	106,95 ± 04,69*(5)	75,01 ± 16,16*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 13: Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. . * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 12: Níveis séricos de uréia (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	23,73 ± 02,48 (5)	24,13 ± 04,79 (5)	25,26 ± 02,38 (5)	27,53 ± 02,33 (5)
2 ^a	28,10 ± 07,32 (5)	29,10 ± 03,53 (5)	38,33 ± 10,07 (5)	33,00 ± 04,64 (5)
4 ^a	24,10 ± 05,78 (5)	37,67 ± 10,18 (5)	39,93 ± 04,45(5)	38,36 ± 06,77 (5)
6 ^a	25,67 ± 03,03 (5)	36,67 ± 04,41*(5)	27,33 ± 04,80 (5)	36,25 ± 06,29*(4)
8 ^a	26,10 ± 03,42 (5)	29,33 ± 02,24 (5)	30,10 ± 04,05 (5)	37,50 ± 06,73*(4)
10 ^a	28,10 ± 04,05 (5)	28,33 ± 05,13 (5)	34,13 ± 07,14 (5)	41,08 ± 08,62*(4)
12 ^a	28,33 ± 04,86 (5)	28,67 ± 05,94 (5)	25,10 ± 03,84 (5)	46,25 ± 05,67*(4)
14 ^a	26,33 ± 02,70 (5)	28,33 ± 06,34 (5)	30,10 ± 03,84 (5)	46,25 ± 01,60*(4)
16 ^a	23,10 ± 01,90 (5)	33,66 ± 06,05*(5)	36,33 ± 05,06*(5)	39,10 ± 02,36*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 14: Níveis séricos de uréia (mg/dL) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. . * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 13: Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	462,94 ± 79,65 (5)	499,24 ± 142,06 (5)	444,49 ± 37,20 (5)	481,40 ± 55,98 (5)
2 ^a	461,29 ± 76,77 (5)	467,22 ± 240,50 (5)	516,92 ± 48,47 (5)	575,03 ± 68,59 (5)
4 ^a	573,38 ± 110,97 (5)	652,69 ± 122,61 (5)	632,87 ± 84,24 (5)	645,81 ± 119,84 (5)
6 ^a	500,13 ± 38,64 (5)	742,48 ± 61,72*(5)	666,48 ± 59,84*(5)	659,05 ± 102,35* (4)
8 ^a	465,44 ± 98,90 (5)	696,30 ± 104,77*(5)	695,10 ± 72,18*(5)	665,00 ± 51,50*(4)
10 ^a	532,52 ± 18,11 (5)	692,10 ± 36,67*(5)	675,02 ± 65,82*(5)	702,95 ± 61,83*(4)
12 ^a	530,85 ± 146,36 (5)	633,16 ± 60,28*(5)	752,94 ± 43,65*(5)	672,32 ± 63,23*(4)
14 ^a	366,00 ± 70,73 (5)	631,80 ± 63,14*(5)	741,62 ± 56,92*(5)	709,50 ± 41,07*(4)
16 ^a	329,16 ± 103,49 (5)	629,04 ± 122,64*(5)	743,60 ± 49,43*(5)	744,75 ± 57,19*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 15: Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 14: Níveis séricos de albumina (g/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	2,23 ± 0,33 (5)	2,29 ± 0,16 (5)	2,33 ± 0,26 (5)	2,27 ± 0,23 (5)
2 ^a	2,14 ± 0,09 (5)	2,12 ± 0,07 (5)	2,26 ± 0,12* (5)	2,30 ± 0,06*(5)
4 ^a	2,00 ± 0,02 (5)	2,06 ± 0,07 (5)	2,27 ± 0,19*(5)	2,28 ± 0,18*(5)
6 ^a	1,93 ± 0,09 (5)	2,08 ± 0,08 (5)	2,29 ± 0,23*(5)	2,36 ± 0,22*(4)
8 ^a	1,92 ± 0,27 (5)	2,09 ± 0,17 (5)	2,36 ± 0,28*(5)	2,48 ± 0,27*(4)
10 ^a	1,94 ± 0,18 (5)	1,92 ± 0,07 (5)	2,34 ± 0,06*(5)	2,45 ± 0,12*(4)
12 ^a	2,02 ± 0,08 (5)	1,93 ± 0,08 (5)	2,30 ± 0,11*(5)	2,31 ± 0,09*(4)
14 ^a	1,81 ± 0,19 (5)	1,90 ± 0,07 (5)	2,47 ± 0,09*(5)	2,76 ± 0,10*(4)
16 ^a	1,80 ± 0,18 (5)	2,01 ± 0,13 (5)	2,45 ± 0,19*(5)	2,51 ± 0,21*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura 16: Níveis séricos de albumina (g/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. . * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 15: Níveis séricos de proteína total (g/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de tratamento	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
0	6,61 ± 0,64 (5)	6,30 ± 0,72 (5)	6,47 ± 0,62 (5)	6,93 ± 1,20 (5)
2 ^a	6,20 ± 0,23 (5)	5,95 ± 0,51 (5)	6,63 ± 0,16 (5)	6,10 ± 0,63 (5)
4 ^a	5,88 ± 0,52 (5)	5,84 ± 0,47 (5)	6,67 ± 0,35 (5)	5,73 ± 1,02 (5)
6 ^a	5,83 ± 0,23 (5)	5,17 ± 0,58 (5)	6,87 ± 0,36*(5)	6,80 ± 0,59*(4)
8 ^a	5,53 ± 0,50 (5)	5,31 ± 0,88 (5)	6,79 ± 0,30*(5)	6,98 ± 0,53*(4)
10 ^a	5,12 ± 1,08 (5)	5,76 ± 1,25 (5)	5,91 ± 0,38 (5)	5,71 ± 1,04 (4)
12 ^a	5,21 ± 1,15 (5)	6,00 ± 1,04 (5)	5,44 ± 0,63 (5)	5,80 ± 0,54 (4)
14 ^a	5,31 ± 0,78 (5)	6,16 ± 1,10 (5)	6,15 ± 0,77 (5)	5,28 ± 0,45 (4)
16 ^a	5,38 ± 0,68 (5)	6,32 ± 1,17 (5)	6,05 ± 0,87 (5)	5,35 ± 0,25 (4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Figura17: Níveis séricos de proteína total (g/L) de cabras gestantes tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. . * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 16: Peso (kg) de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
Ao Nascimento	2,56 ± 0,56 (9)	3,74 ± 0,97 (4)	3,08 ± 0,63(3)	3,10 ± 1,31 (4)
7º	3,58 ± 0,77 (9)	4,91 ± 1,23(4)	4,22 ± 0,82 (3)	4,05 ± 1,75 (4)
14º	4,58 ± 1,03 (9)	6,01 ± 1,31(4)	5,32 ± 1,34 (3)	5,40 ± 2,01 (4)
21º	5,73 ± 1,39 (9)	7,35 ± 1,35 (4)	7,50 ± 0,07 (3)	6,71 ± 2,32 (4)
28º	7,00 ± 1,73 (9)	8,93 ± 1,40 (4)	8,73 ± 0,53 (3)	8,11 ± 2,65 (4)
35º	8,29 ± 1,93 (9)	9,26 ± 1,43 (4)	10,40 ± 0,91 (2) ^a	9,45 ± 3,22 (4)
42º	9,58 ± 2,42 (9)	11,80 ± 1,82 (4)	12,13 ± 0,74 (2) ^a	11,11 ± 3,48 (4)
49º	10,66 ± 2,70 (9)	13,45 ± 2,10 (4)	13,70 ± 1,49 (2) ^a	12,58 ± 3,68 (4)
56º	11,67 ± 2,86 (9)	14,58 ± 2,60 (4)	14,50 ± 0,78 (2) ^a	13,86 ± 3,26 (4)
63º	13,05 ± 3,29 (9)	15,48 ± 3,41 (4)	16,28 ± 0,74 (2) ^a	15,08 ± 3,49 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística.

Figura 18.: Peso (kg) de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela 17: Parâmetros do eritrograma (hemácias, hematócrito e hemoglobina) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação, com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	14°	06,76 $\pm$ 0,84(9)	07,55 $\pm$ 0,97 (5)	07,44 $\pm$ 2,24 (3)	07,98 $\pm$ 1,84 (4)
	42°	11,82 $\pm$ 1,75 (9)	11,10 $\pm$ 3,36 (4)	09,52 $\pm$ 1,91 (2) ^a	10,53 $\pm$ 1,83 (4)
	70°	17,85 $\pm$ 2,76 (9)	16,52 $\pm$ 2,68 (4)	14,93 $\pm$ 2,11 (2) ^a	15,54 $\pm$ 2,90 (4)
Hematócrito (%)	14°	28,34 $\pm$ 4,15 (9)	34,20 $\pm$ 5,17 (5)	35,00 $\pm$ 9,54(3)	32,00 $\pm$ 3,56 (4)
	42°	27,12 $\pm$ 4,11 (9)	26,25 $\pm$ 5,38 (4)	27,00 $\pm$ 3,00 (2) ^a	24,50 $\pm$ 4,44 (4)
	70°	31,67 $\pm$ 2,65 (9)	32,00 $\pm$ 4,55 (4)	31,00 $\pm$ 1,41 (2) ^a	31,25 $\pm$ 3,50 (4)
Hemoglobina (g %)	14°	08,24 $\pm$ 1,35 (9)	10,08 $\pm$ 0,45 (5)	10,44 $\pm$ 2,90 (3)	09,48 $\pm$ 1,31 (4)
	42°	07,94 $\pm$ 1,23 (9)	07,63 $\pm$ 1,64 (4)	08,07 $\pm$ 1,46 (2) ^a	07,48 $\pm$ 1,24 (4)
	70°	09,94 $\pm$ 0,94 (9)	09,58 $\pm$ 1,15 (4)	09,40 $\pm$ 0,70 (2) ^a	08,98 $\pm$ 1,37 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 20: Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M.; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 18: Parâmetros do eritrograma (volume corpuscular médio - V.C.M.; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
V.C.M. (fl)	14°	42,04 ± 4,82 (9)	46,36 ± 9,94 (5)	48,03 ± 9,52 (3)	41,41 ± 8,45 (4)
	42°	23,27 ± 4,56 (9)	22,75 ± 6,14 (4)	28,71 ± 2,65 (2) ^a	23,27 ± 1,52 (4)
	70°	17,98 ± 1,90 (9)	19,68 ± 3,44 (4)	21,09 ± 1,76 (2) ^a	20,35 ± 02,15 (4)
H.C.M.(pg)	14°	12,18 ± 1,32 (9)	13,54 ± 1,83 (5)	12,97 ± 1,18 (3)	12,14 ± 1,78 (4)
	42°	06,79 ± 1,16 (9)	06,63 ± 1,90 (4)	08,50 ± 0,62 (2) ^a	07,12 ± 0,45 (4)
	70°	05,65 ± 0,67 (9)	05,85 ± 0,61 (4)	06,39 ± 0,35 (2) ^a	05,89 ± 1,09 (4)
C.H.C.M. (%)	14°	29,06 ± 1,95 (9)	29,96 ± 4,21 (5)	29,76 ± 1,41 (3)	30,26 ± 2,91 (4)
	42°	29,26 ± 1,13 (9)	28,97 ± 0,50 (4)	29,74 ± 2,83 (2) ^a	30,57 ± 0,47 (4)
	70°	31,41 ± 2,22 (9)	30,04 ± 2,23 (4)	30,31 ± 0,89 (2) ^a	28,72 ± 2,64 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

18.790

Figura 20: Parâmetros do eritograma (volume corpuscular médio - V.C.M.; hemoglobina corpuscular média - H.C.M. - e concentração de hemoglobina corpuscular média - C.H.C.M.) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 19: Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Leucócitos (/mm ³)	14°	7788 ± 2212 (9)	7500 ± 3530 (5)	6933 ± 1887 (3)	7450 ± 2156 (4)
	42°	9567 ± 2472 (9)	6700 ± 1098 (4)	8567 ± 2983 (2) ^a	3706 ± 3706 (4)
	70°	12500 ± 5440 (9)	9075 ± 2027 (4)	13500 ± 1697 (2) ^a	10750 ± 2278(4)
Neutrófilos (/mm ³)	14°	4,95 ± 1,92 (9)	3,95 ± 2,72 (5)	3,65 ± 0,69 (3)	4,37 ± 1,77 (4)
	42°	5,10 ± 2,03 (9)	2,92 ± 0,96 (4)	4,73 ± 1,76 (2) ^a	3,64 ± 2,64 (4)
	70°	6,04 ± 2,58 (9)	4,14 ± 1,62 (4)	6,21 ± 0,78 (2) ^a	4,20 ± 1,24(4)
Linfócitos (/mm ³)	14°	2,34 ± 0,72 (9)	2,99 ± 0,98 (5)	2,71 ± 1,03 (3)	2,53 ± 0,58 (4)
	42°	4,00 ± 1,72 (9)	3,31 ± 1,30 (4)	3,09 ± 1,38 (2) ^a	3,32 ± 1,31 (4)
	70°	6,50 ± 1,89 (9)	5,37 ± 1,82 (4)	6,71 ± 1,32 (2) ^a	6,25 ± 2,27 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 21: Parâmetros do leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 20: Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Parâmetros	Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/Kg)		
			1,0	5,0	7,5
Basófilos (/mm ³)	14°	235,56 ± 106,04 (9)	135,40 ± 63,30 (5)	103,34 ± 92,90 (3)	235,00 ± 138,90 (4)
	42°	163,00 ± 141,70 (9)	123,00 ± 87,60 (4)	285,67 ± 256,70 (2) ^a	136,00 ± 99,90 (4)
	70°	167,23 ± 154,60 (9)	73,25 ± 51,03 (4)	246,00 ± 347,90 (2) ^a	82,00 ± 59,10(4)
Eosinófilos (/mm ³)	14°	20,34 ± 32,90 (9)	25,80 ± 57,70 (5)	30,00 ± 51,90 (3)	44,50 ± 52,60 (4)
	42°	72,00 ± 47,30 (9)	112,00 ± 49,50 (4)	19,34 ± 33,50 (2) ^a	86,75 ± 71,70 (4)
	70°	77,70 ± 75,90 (9)	53,00 ± 61,90 (4)	73,50 ± 103,90 (2) ^a	25,50 ± 51,00 (4)
Monócitos (/mm ³)	14°	248,80 ± 121,10 (9)	224,70 ± 181,90 (5)	436,30 ± 246,40 (3)	267,50 ± 74,20 (4)
	42°	275,30 ± 136,20 (9)	219,30 ± 134,10 (4)	116,30 ± 43,60 (2) ^a	243,50 ± 92,60 (4)
	70°	371,90 ± 228,30 (9)	346,00 ± 268,30 (4)	258,00 ± 156,10 (2) ^a	186,30 ± 98,70 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística.

Figura 22: Parâmetros do leucograma (basófilos, eosinófilos e monócitos) de filhotes provenientes de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões

Tabela 21: Níveis séricos de glicose (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	67,40 ± 11,10 (9)	82,10 ± 2,90*(4)	72,90 ± 13,70 (3)	104,50 ± 6,70*(4)
28°	68,50 ± 8,40 (9)	85,00 ± 5,10*(4)	77,30 ± 17,40 (3)	105,20 ± 13,40*(4)
42°	68,30 ± 7,60 (9)	77,50 ± 6,80 (4)	88,00 ± 8,80 (2) ^a	89,50 ± 7,50*(4)
56°	63,80 ± 8,30 (9)	70,60 ± 1,20 (4)	86,60 ± 3,00 (2) ^a	84,90 ± 6,30*(4)
70°	55,10 ± 5,50 (9)	59,90 ± 6,70 (4)	86,16 ± 4,90 (2) ^a	67,90 ± 3,90*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística.

Figura 23: Níveis séricos de glicose (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 22: Níveis séricos de colesterol (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	121,40 ± 14,90 (9)	164,40 ± 15,40*(4)	222,10 ± 31,80* (3)	139,60 ± 3,70 (4)
28°	145,80 ± 16,60 (9)	192,40 ± 16,80*(4)	144,30 ± 8,20 (3)	158,40 ± 10,10 (4)
42°	178,70 ± 25,80 (9)	214,20 ± 30,40 (4)	154,50 ± 0,40 (2) ^a	181,60 ± 6,10 (4)
56°	127,40 ± 14,70 (9)	183,10 ± 19,00*(4)	169,60 ± 10,40 (2) ^a	169,00 ± 17,20*(4)
70°	145,70 ± 15,20 (9)	195,10 ± 28,30*(4)	159,10 ± 1,70 (2) ^a	148,50 ± 12,70 (4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística.

Figura 24: Níveis séricos de colesterol (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 23: Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	41,80 ± 4,70 (9)	29,20 ± 6,24*(4)	35,90 ± 6,20 (3)	29,70 ± 6,30*(4)
28°	21,30 ± 2,00 (9)	20,50 ± 4,13 (4)	22,60 ± 2,70 (3)	21,60 ± 2,40 (4)
42°	21,60 ± 2,20 (9)	25,30 ± 7,30 (4)	23,70 ± 0,80 (2) ^a	23,90 ± 3,12 (4)
56°	21,30 ± 1,30 (9)	25,90 ± 3,74*(4)	33,30 ± 3,70 (2) ^a	25,90 ± 2,00*(4)
70°	24,50 ± 1,30 (9)	25,20 ± 3,24 (4)	27,80 ± 3,30 (2) ^a	28,20 ± 4,30 (4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a

número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 25: Níveis séricos de gama-glutamil transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 24: Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	32,60 ± 4,40 (9)	39,50 ± 0,80*(4)	42,70 ± 2,20*(3)	44,30 ± 3,60*(4)
28°	32,30 ± 4,10 (9)	32,40 ± 4,10 (4)	40,90 ± 1,30*(3)	43,70 ± 3,60*(4)
42°	31,80 ± 3,10 (9)	37,10 ± 5,40*(4)	37,10 ± 3,70 (2) ^a	39,30 ± 2,20*(4)
56°	35,20 ± 2,40 (9)	33,50 ± 1,20 (4)	38,40 ± 4,40 (2) ^a	37,70 ± 1,30 (4)
70°	34,20 ± 4,10 (9)	35,70 ± 2,70 (4)	37,10 ± 0,10 (2) ^a	38,60 ± 3,30 (4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 26: Níveis séricos de aspartato amino transferase (U/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 25: Níveis séricos de uréia (mg/dL) em filhotes cujas as mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	21,50 ± 3,80 (9)	25,00 ± 3,60 (4)	23,30 ± 1,70 (3)	16,30 ± 2,80 (4)
28°	21,90 ± 3,10 (9)	30,40 ± 13,10 (4)	32,20 ± 4,20 (3)	24,20 ± 8,20 (4)
42°	22,40 ± 3,70 (9)	28,70 ± 8,90 (4)	29,20 ± 8,30 (2) ^a	34,20 ± 13,50 (4)
56°	23,10 ± 3,60 (9)	32,10 ± 6,90 (4)	27,50 ± 8,20 (2) ^a	37,50 ± 8,70*(4)
70°	23,10 ± 2,40 (9)	29,10 ± 6,10 (4)	31,70 ± 4,70 (2) ^a	32,10 ± 6,70*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a

número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 27: Níveis séricos de uréia (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 26: Níveis séricos de creatinina (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	0,60 ± 0,20 (9)	0,90 ± 0,30 (4)	0,70 ± 0,25 (3)	0,75 ± 0,25 (4)
28°	0,80 ± 0,13 (9)	1,20 ± 0,10*(4)	1,25 ± 0,13*(3)	1,20 ± 0,10*(4)
42°	0,80 ± 0,11 (9)	1,13 ± 0,07*(4)	1,35 ± 0,06 (2) ^a	1,20 ± 0,20*(4)
56°	0,65 ± 0,30 (9)	1,04 ± 0,14*(4)	1,08 ± 0,06 (2) ^a	0,87 ± 0,07 (4)
70°	0,75 ± 0,13 (9)	1,15 ± 0,18*(4)	0,95 ± 0,12 (2) ^a	0,89 ± 0,10 (4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 28: Níveis séricos de creatinina (mg/dL) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett).

Tabela 27: Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	273,60 ± 122,10 (9)	348,40 ± 122,20 (4)	295,00 ± 112,20 (3)	360,10 ± 24,60 (4)
28°	452,60 ± 166,60 (9)	636,50 ± 93,30 (4)	441,10 ± 296,40 (3)	736,50 ± 336,60 (4)
42°	479,10 ± 99,60 (9)	569,30 ± 129,80 (4)	482,50 ± 187,20 (2) ^a	638,90 ± 245,40 (4)
56°	503,30 ± 65,90 (9)	570,70 ± 91,10 (4)	536,92 ± 137,45 (2) ^a	596,55 ± 385,80 (4)
70°	392,10 ± 116,95 (9)	506,95 ± 157,10 (4)	432,16 ± 26,30 (2) ^a	471,70 ± 45,50 (4)

p > 0,05 (ANOVA) ; ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 29: Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/l) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA).

Tabela 28: Níveis séricos de albumina (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	3,03 ± 0,25 (9)	3,45 ± 0,15*(4)	3,10 ± 0,15 (3)	2,70 ± 0,15 (4)
28°	3,20 ± 0,30 (9)	3,60 ± 0,30 (4)	2,95 ± 0,30 (3)	3,25 ± 0,30 (4)
42°	3,60 ± 0,25 (9)	3,60 ± 0,30 (4)	3,70 ± 0,15 (2) ^a	3,80 ± 0,20 (4)
56°	3,50 ± 0,30 (9)	3,60 ± ,025 (4)	3,80 ± 0,40 (2) ^a	4,10 ± 0,40 (4)
70°	4,00 ± 0,30 (9)	3,40 ± 0,20*(4)	3,70 ± ,040 (2) ^a	3,60 ± 0,10*(4)

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett) ; ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística

Figura 30: Níveis séricos de albumina (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Tabela 29: Níveis séricos de proteína total (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Dias de vida	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
14°	4,20 ± 0,70 (9)	4,90 ± 0,80 (4)	5,10 ± 0,30 (3)	4,60 ± 0,60 (4)
28°	5,02 ± 0,40 (9)	5,04 ± 0,60 (4)	4,75 ± 0,20 (3)	4,85 ± 0,75 (4)
42°	5,00 ± 0,40 (9)	5,10 ± 0,90 (4)	5,40 ± 0,20 (2) ^a	5,30 ± 0,85 (4)
56°	5,20 ± 0,40 (9)	4,90 ± 0,50 (4)	5,10 ± 0,50 (2) ^a	4,95 ± 1,00 (4)
70°	5,50 ± 0,40 (9)	5,03 ± 0,70 (4)	5,60 ± 0,95 (2) ^a	6,10 ± 0,40 (4)

p>0,05 (ANOVA); ^a número de animais insuficiente para realização de análise estatística.

Figura 31: Níveis séricos de proteína total (g/L) em filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA);

Tabela 30: Batimentos cardíacos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5º, 7º e 9º semana de gestação em cabras tratadas com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de gestação	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0 (n=5)	5,0 (n=5)	7,5 (n=5)
5º	149,20 ± 7,70	144,80 ± 13,97	149,20 ± 30,51	150,00 ± 23,24
7º	114,80 ± 25,99	133,20 ± 31,80	136,80 ± 29,45	124,80 ± 47,78
9º	145,60 ± 21,65	172,00 ± 19,80	151,20 ± 7,16	151,20 ± 16,60

p> 0,05 (ANOVA)

Figura 32: Batimentos cardíacos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5º, 7º e 9º semana de gestação em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. $p > 0,05$ (ANOVA)

Tabela 31: Movimentos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5º, 7º e 9º semana de gestação em cabras tratadas com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de gestação	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0 (n=5)	5,0 (n=5)	7,5 (n=5)
5º	2,40 ± 0,89	0,40 ± 0,89*	0,40 ± 0,89*	0,40 ± 0,89*
7º	12,60 ± 4,22	3,40 ± 1,95*	2,00 ± 1,41*	3,20 ± 1,10*
9º	10,80 ± 5,76	3,60 ± 0,89*	3,20 ± 3,63*	2,00 ± 2,45*

*p<0,05 em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Figura 33: Movimentos fetais, avaliados pela ultra-sonografia na 5º, 7º e 9º semana de gestação em cabras tratadas com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (ANOVA seguido por Dunnett)

Tabela 32: Mensurações fetais pela ultra-sonografia, avaliando o comprimento crânio-caudal (CCC) na 5º e 7ª semana de gestação e diâmetro abdominal (DA), diâmetro torácico (DT) e o diâmetro biparietal avaliados na 9ª semana de prenhez em cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*. São apresentados as médias e os respectivos desvios padrões; os números entre parênteses indicam o número de animais.

Semanas de gestação	Parâmetros avaliados	Controle (n=5)	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
			1,0 (n=5)	5,0 (n=5)	7,5 (n=5)
5º	CCC	1,91 ± 0,27	1,93 ± 0,28	1,83 ± 0,29	1,89 ± 0,16
7º	CCC	5,48 ± 0,95	5,25 ± 0,95	5,45 ± 0,54	5,06 ± 1,69
9º	DA	2,56 ± 0,35	2,54 ± 0,32	2,69 ± 0,16	2,35 ± 0,53
	DT	1,64 ± 0,20	1,67 ± 0,22	1,67 ± 0,21	1,56 ± 0,24
	DPB	2,06 ± 0,28	2,22 ± 0,15	2,06 ± 0,39	1,88 ± 0,43
p> 0,05 (ANOVA)					

Tabela 33: Parâmetros reprodutivos de cabras tratadas durante a gestação com diferentes doses (1,0; 5,0 e 7,5 g/kg) de *Ipomoea carnea*.

Parâmetros reprodutivos	Controle	<i>Ipomoea carnea</i> (g/kg)		
		1,0	5,0	7,5
Número de partos naturais	4	4	4	4
- partos gemelares	3 (60,0%)	1 (20,0%)	0	1 (20,0%)
- partos trigemelares	1 (20,0%)	0	0	0
Número de filhotes vivos	9	5	4	4
- machos	2 (22,2%)	2 (40,0%)	3 (75,0%)	3 (75,0%)
- fêmeas	7 (77,8%)	3 (60,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)
Número de filhotes natimortos	0	1	0	0
Número de filhotes abortados	0	0	0	1
Número de filhotes com prognatismo	0	0	2	2
Número de filhotes com artrogripose	0	0	0	3
Número de filhotes com contratura congênita múltipla	0	0	2	0

Discussão

Figura 34 - Animal que recebeu 7,5 g/kg de *I. carnea* apresentando sintomatologia nervosa.

Figura 35 – Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado, rim, tireóide, pâncreas, timo e baço de cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar a presença de: A - vacuolização citoplasmática dos hepatócitos (H.E.10x); B - vacuolização citoplasmática do epitélio renal (H.E.20x); C - hipertrofia das células do epitélio folicular, espessamento coloidal e vacuolização citoplasmática dos folículos tireoideanos (H.E.10x); D - vacuolização citoplasmática e displasia do parênquima pancreático (H.E.20x); E – depleção acentuada de tecido linfóide da polpa branca esplênica (H.E.10x).

Figura 36 – Fotomicrografia do SNC de cabras tratadas com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A – *Status Spongiosus* no cerebelo (H.E.4x); B - vacuolização citoplasmática em células de Purkinje (H.E.20x); C - rarefação da camada granular com perda das células de Purkinje (H.E.20x); D - vacuolização neuronal e neuronofagia em mesencéfalo (H.E.40x).

Figura 37 - Características ultra-sonográficas de fetos de caprinos examinados com transdutor de 7,5 MHz: A - imagem do comprimento crânio-caudal no 35º dia de gestação; B - imagem do comprimento crânio-caudal no 42º dia de gestação; C - imagem do diâmetro abdominal no 63º dia de gestação; D - imagem do diâmetro torácico no 63º dia de gestação; E - imagem do diâmetro biparietal no 63º dia de gestação.

Figura 38 - Artrogripose de feto abortado na 10^o semana de gestação de cabra tratada com a maior dose de *I. carnea* (Fig.38A); filhote teratogênico do grupo de 5,0 g/kg, apresentando retrognatia e contratura congênita múltipla (Fig.38B); retrognatia de filhote do grupo 5 g/kg de *I. carnea* (Fig.38C); crânio dissecado para melhor evidenciar a retognatia (Fig.38D); filhote teratogênico do grupo de 7,5 g/kg, apresentando retrognatia e artrogripose.

Figura 39 Fotomicrografias de cortes histológicos de fígado, rim, tireóide, pâncreas, timo, baço e linfonodos de cabritos cujas mães foram tratadas, durante a gestação, com 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar a presença de: A - vacuolização citoplasmática dos hepatócitos, proliferação de ductos biliares e aumento de focos de hematopoese (H.E.10x); B - vacuolização citoplasmática do epitélio renal e congestão (H.E.20x); C - vacuolização citoplasmática em epitélio dos folículos tireoideanos (H.E.20x); D - desarranjo e proliferação exacerbada de células acinares, alterações em ilhotas de Langerhans com desarranjo celular e congestão no parênquima pancreático (H.E.10x); E - expansão da região medular dos lóbulos tímicos mostrando intensa proliferação celular e congestão (H.E.4x); F - linfonodo apresentando hiperplásicos com desenvolvimento dos centros germinativos (H.E.4x).

Figura 40 – Fotomicrografia do SNC de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A – perda de células de Purkinje (H.E.10x); B – células de Purkinje com vacuolização citoplasmática (H.E.20x); C – dilatações císticas, gliose e congestão em córtex (H.E.4x); D – medula espinhal com perda de neurônio motor inferior e gliose (H.E.20x).

Figura 41 Fotomicrografia do SNC de filhotes cujas mães foram submetidas durante a gestação a 7,5 g/kg de *Ipomoea carnea*. Notar presença de: A - núcleo basal apresentado neuronofagia e vacuolização citoplasmática (H.E.40x); B tumefação axonal e degeneração walleriana em mesencéfalo (H.E.20x); C tumefação axonal e áreas hemorrágicas no corno ventral da medula espinhal (H.E.40x); D balões axonais na substância cinzenta do corno ventral e vacuolização da substância branca na coluna dorsal da medula espinhal (H.E.40x).

5. DISCUSSÃO

A mortalidade pré-natal e o nascimento de fetos com teratogênese são algumas das mais importantes causas de perdas reprodutivas em animais domésticos e tem impacto significativo na rentabilidade de qualquer sistema de produção animal. Portanto, os estudos de teratologia contribuem diretamente para amenizar estas perdas na produção animal (KUNZ et al., 2002).

A extrapolação de estudos de teratogenicidade de uma espécie para outra tem suas limitações. Por exemplo, o anti-helmíntico albendazol, amplamente utilizado em veterinária, não tem efeito teratogênico em espécies não ruminantes, incluindo o homem, mas este efeito é observado em ruminantes. Isto ocorre porque o responsável pela teratogenicidade deste fármaco é o produto de biotransformação sulfóxido de albendazol, produzido apenas em ruminantes (AYRES & ALMEIDA, 2002). Este fato ilustra que dados obtidos na avaliação de risco com animais monogástricos não devem ser extrapolados para os animais poligástricos.

Portanto, é essencial a proposta de um modelo de estudo de teratologia em ruminantes, modelo este, ainda não descrito na literatura, que permitiria não só o conhecimento da toxicidade reprodutiva da *I. carnea* em ruminantes, mas também propor uma metodologia para estudos de teratogenicidade para ruminantes, utilizando-se a espécie caprina. Este modelo poderá ser utilizado para avaliar a toxicidade de diversas substâncias (toxinas

de plantas, micotoxinas, fármacos, aditivos alimentares etc.), às quais os ruminantes possam estar expostos.

No presente estudo de teratologia foram empregados 3 grupos experimentais e 1 controle. As doses de *I. carnea* foram escolhidas de tal forma que uma dose não produzisse efeitos tóxicos nas mães, outra que manifestasse os sinais da intoxicação crônica e uma terceira dose intermediária entre estas duas, conforme preconizado para os testes de teratogenicidade (WHO, 1967; USEPA, 1991). Neste sentido, estudo prévio sobre a toxicidade crônica da *I. carnea* em caprinos, realizado em nosso laboratório, auxiliaram a determinação destas doses (SCHUMAHHER-HENRIQUE, 2002).

A administração da *I. carnea* foi iniciada após o período de implantação (27º dia pós-coito), pois dados de literatura mostraram que a implantação total do embrião, em caprinos, inicia-se no 17º dia, terminando no 23º dia pós-coito (WANGO et al., 1990). Desta maneira, como o estudo tem por objetivo verificar os possíveis efeitos teratogênicos da *I. carnea*, sem que ocorra interferência na implantação do embrião, a administração da planta foi iniciada no 27º dia de prenhez.

O peso corporal é um dos parâmetros mais empregados em avaliações toxicológicas para indicar o aparecimento, muitas vezes precoce, de efeitos tóxicos de uma determinada substância no organismo animal (STEVENS & GALLO, 1989). Neste sentido, vários estudos mostraram que a exposição prolongada a *I. carnea* promove redução do peso e do ganho de peso corpóreo dos animais (TOKARNIA et al., 1960; BRANDÃO et al., 1989; DE BALOGH et al., 1999; SCHUMAHHER-HENRIQUE et al., 2003). No presente estudo, constatou-se também diminuição do peso e do ganho de peso total, em

todos os animais dos grupos experimentais que foram expostos à planta. Provavelmente este efeito se deva a uma alteração no metabolismo de oligossacarídeos e não por um efeito anoréxico direto da planta, pois é conhecido que as α -glicosidases tipo dissacaridase (maltase, sucrase e trealase) e as α e β -galactosidases (como a lactase) estão presentes nas membranas celulares das regiões com bordas em escova da parede do intestino delgado. Essas enzimas digerem os carboidratos da dieta em monossacarídeos, os quais são absorvidos através da parede intestinal (ASANO et al., 2000). Deve ser ressaltado também, que no presente experimento, avaliou-se o consumo de alimento das cabras (dados não apresentados) e estes mostraram que os animais não apresentavam anorexia, pois o consumo dos animais do grupo controle foi semelhante àquele dos grupos experimentais; até mesmo cabras com dificuldade locomotora, mostravam-se ávidas em consumir a dieta fornecida.

A avaliação clínica dos animais forneceu informações valiosas para a detecção precoce dos efeitos tóxicos produzidos pela *I. carnea*. Assim, apenas as cabras que receberam a maior dose de *I. carnea* (7,5g/kg), no presente estudo, apresentaram, visivelmente, manifestações nervosas, a partir da 6ª semana do experimento. Esta sintomatologia nervosa se traduziu por tremores de cabeça, fasciculações e tremores musculares, incoordenação motora ("embriaguez"), andar cambaleante, rigidez dos membros posteriores, dificuldade de locomoção e queda. Estes achados foram semelhantes àqueles descritos, por vários pesquisadores, em diferentes espécies animais (TOKARNIA et al. 1960; TARTOUR et al. 1974; MATOS 1983; TIRKEY et al., 1987; DAMIR et al., 1987; SRILATHA et al., 1997; DE BALOGH et al., 1999).

Por outro lado, não foram observados inapetência, depressão e dispnéia, sintomas estes descritos por DAMIR et al. (1987) quando administraram folhas e caules de *I. carnea* a cabras e ovelhas.

Os sinais clínicos de intoxicação aguda ou crônica pela *I. carnea*, provavelmente são consequência de lesões vacuolares nos tecidos do SNC, levando a uma depressão geral do animal, como andar cambaleante, abdução, relutância em se movimentar, paresia e fraqueza dos membros anteriores (SCHUMAHHER-HENRIQUE, 2002). Vale ressaltar, ainda, que no presente estudo a severidade e a precocidade do aparecimento destes sintomas, estão diretamente relacionados à quantidade da planta ingerida.

O abortamento é um dos primeiros efeitos de toxicidade pré-natal induzido por qualquer substância química, sendo este observado em animais de médio e grande porte, inclusive descrito em ruminantes em consequência da exposição a toxinas presentes em plantas (JAMES et al., 1988). No presente estudo, um abortamento foi observado no grupo tratado com a maior dose de *I. carnea* (7,5 g/kg). Outras causas de abortamento em caprinos, como, por exemplo, leptospirose, brucelose e toxoplasmose, foram pesquisadas em todos os animais do experimento, mostrando-se negativas. Portanto, apesar deste achado sugerir que a *I. carnea* seja responsável pelo abortamento, este deve ser interpretado com cautela, pois foi constatado apenas um aborto e este ocorreu no grupo experimental que recebeu a maior dose da planta.

Um outro parâmetro muito avaliado em teratologia é o peso ao nascimento (WHO, 1967; USEPA, 1991). No presente estudo não foi observado alteração no peso ao nascimento dos cabritos provenientes de

cabras que receberam diferentes doses da planta. Em estudos realizados com ratos, que receberam diferentes doses do extrato aquoso da *I. camea*, também não foi encontrada redução no peso dos fetos, cujas mães consumiram a planta durante a gestação (SCHWARZ et. al., 2003). A ausência de alteração neste parâmetro, entretanto, não significa que uma substância não produza efeitos teratogênicos (STEVENS & GALLO, 1989).

Como descrito anteriormente na Introdução, a *I. camea* apresenta como princípios ativos a suainsonina, que é um potente inibidor reversível da α -manosidase (TULSIANI & TOUSTER, 1983), e as calisteginas B₂ e C₁, que são potentes inibidores da β -glicosidase (ASANO et al., 1995; MOLYNEUX et al. 1995). A inibição destas enzimas faz com que não ocorra a maturação e a complexação de oligossacarídeos, nem a formação de glicoproteínas, não ocorrendo assim, o adequado crescimento celular. Este fato, até o presente momento, poderia explicar, neste experimento, o nascimento de filhotes com malformações, caracterizadas por retrognatia, artrogripose e contratura congênita múltipla, indicando que a *I. camea* promove efeitos teratogênicos em caprinos.

Foram TARTOUR et al. (1974) aqueles que primeiro associaram as alterações hematológicas de caprinos com a ingestão de *I. camea*. Assim, naquele estudo foi descrito anemia e leucopenia nos animais experimentais. Dado semelhante foi descrito por DE BALOGH et al. (1999), tanto nos caprinos, nos quais se administrou experimentalmente a planta, como naqueles que a ingeriram naturalmente. SCHUMAHER-HENRIQUE et al. (2003) verificaram em caprinos tratados com 10,0 g/kg, diminuição número de hemácias e no valor do hematócrito e hemoglobina, enquanto nos animais que receberam a dose da

Ipomoea carnea (5,0g/kg) foi detectada diminuição nos níveis de hemoglobina; portanto, em ambas as situações, observou-se anemia. Em nosso experimento a diminuição nos valores do hematócrito e hemoglobina foram verificadas apenas nas cabras que receberam a maior dose da planta (7,5 g/kg), caracterizando assim um quadro de anemia. Estas alterações hematológicas podem ser atribuídas aos efeitos tóxicos da suainsonina, que atuaria inibindo a manosidase II, resultando numa disfunção no complexo de Golgi, o que promoveria a formação de um tipo híbrido de glicoproteínas nas membranas das células eritrocitárias, levando, subsequente, a eritropoese ineficaz (MISAGO, et al; 2000).

A realização da bioquímica clínica em estudos toxicológicos é uma importante ferramenta que auxilia na compreensão da fisiopatologia da intoxicação. Além disto, é importante ferramenta que auxilia no diagnóstico de pacientes intoxicados. A correta escolha dos parâmetros a serem avaliados, pode fornecer importantes subsídios, para a adequada avaliação do comprometimento de cada órgão ou sistema (HASCHEK & ROUSSEAU, 1998). Assim, no presente estudo, tanto a avaliação bioquímica quanto o estudo histopatológico das cabras que receberam a planta, evidenciaram claramente os efeitos nefro e hepatotóxicos da *Ipomoea carnea*. De fato, observou-se, em todos os animais dos grupos experimentais, aumento significativo nos níveis séricos de AST, fosfatase alcalina e glicose e diminuição nos níveis séricos de colesterol, caracterizando uma necrose hepática (TENNANT et al.,1997). Sob o ponto de vista da bioquímica clínica, o sistema hepato-biliar é composto por duas diferentes porções: uma constituída pelos hepatócitos e outra pelos canalículos biliares. Com relação aos canalículos, as

lesões tóxicas que acarretam colestase são detectadas pelo aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina; em relação às lesões tóxicas nos hepatócitos, o aumento da atividade sérica de AST está relacionada com o aumento das lesões nos hepatócitos, sendo esta izoenzima específica para ruminantes (OSWEILER, 1998).

No que se refere à função renal, verificou-se diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transferase e aumento dos níveis de uréia, nas cabras tratados com a *Ipomoea carnea*, sendo este parâmetro indicador de disfunção renal. Corroboram com estes achados séricos, os dados provenientes da histopatologia, no qual foi observada a vacuolização citoplasmática dos hepatócitos e nas células do epitélio renal. Assim, mais uma vez, os resultados aqui obtidos concordam com estudos prévios, em outras espécies animais, nos quais se evidenciou a toxicidade hepática e renal (TARTOUR et al., 1973; NOVIKOFF et al., 1985; DE BALOGH et al., 1999; Schumacher-Henrique et al., 2003), mostrando que, de fato, serem estes órgãos, juntamente com o SNC os mais sensíveis aos efeitos tóxicos da *Ipomoea carnea*.

Estudos da farmacocinética da suainsonina em ovelhas têm demonstrado que o *clearance* para o músculo esquelético, coração e soro sangüíneo foram semelhantes à meia vida ($T_{1/2}$) da suainsonina que é de 20 horas. Já o fígado, rim e pâncreas a $T_{1/2}$ foram de 60 horas (STEGELMEIER, et al., 1998), sendo o contato da suainsonina com esses órgãos bem maior quanto comparado aos demais. Isto talvez possa explicar o porquê os caprinos experimentais desenvolveram vacúolos dãos característicos nas células destes órgãos.

A avaliação ultra-sonográfica, através do monitoramento dos movimentos fetais, batimentos cardíacos e as demais mensurações fetais, provaram ser um método bastante útil, não invasivo e capaz de monitorar os efeitos tóxicos da *I. carnea* durante toda a gestação. A imagem ultra-sonográfica pode se tornar uma boa técnica de pesquisas para toxicologia do desenvolvimento, observando os efeitos tóxicos no movimento fetal, na ação cardíaca e no crescimento e desenvolvimento da placenta. Efeitos já demonstrados através da imagem ultra-sonográfica, pela intoxicação por *Astragalus lentiginosus* em ovelhas gestantes, observaram-se o acúmulo de líquido na placenta, alteração no desenvolvimento cotiledonário, alterações no batimento cardíaco e a morte fetal (PANTER et al., 1987).

A relação entre o crescimento do feto, seu desenvolvimento e os efeitos teratogênicos, demonstram o fato de que a atividade teratogênica é muito dependente da exposição a um agente tóxico num período específico, ou seja, sensível ao desenvolvimento (PANTER et al., 1988). Portanto, compreender a teratogênese de um agente tóxico em particular, requer não só o conhecimento apenas da etapa de desenvolvimento, mas também dos padrões de movimento, tipos de movimento, ação cardíaca, entre outros parâmetros. Como exemplo, tem-se as alterações de palato fendido em caprinos, que ocorrem ao mesmo tempo ou logo depois que a língua fica visível e o palato se consolida (30 a 38 dias de gestação). De modo semelhante, tem-se o período que o movimento fetal esta no seu auge (40 a 60 dias) e quando aparentemente ocorre o alongamento dos ossos longos e o desenvolvimento dos ligamentos, tendões e músculos; se ocorrer qualquer alteração que diminua estes movimentos, o feto pode apresentar malformações dos membros como as

contraturas múltiplas congênitas (PANTER et al., 1987; PANTER & KEELER, 1992). Esta poderia ser uma outra hipótese da causa dos filhotes do presente experimento nascerem com as contraturas múltiplas congênitas e artrogripose, pois foi observada uma diminuição acentuada dos movimentos fetais nos períodos mais críticos (35-67 dias de gestação) onde o movimento fetal seria essencial para o perfeito desenvolvimento dos ossos, tendões, ligamentos e músculos.

Tomando estes dados em conjunto, pode-se observar que a *Ipomoea carnea* possui efeito teratogênico e o uso da ultra-sonografia foi bastante útil neste tipo de avaliação.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

A *Ipomoea carnea* mostrou-se tóxica para cabras prenhes, sendo esta toxicidade caracterizada por:

- aborto;
- redução no ganho de peso;
- sinais nervosos;
- anemia;
- injúrias renal e hepática;
- presença de vacúolos citoplasmáticos em células de vários órgãos.

A administração de *Ipomoea carnea* a espécie caprina mostrou efeito teratogênico, sendo este caracterizado por:

- injúrias renal e hepática;
- presença de vacúolos citoplasmáticos em vários órgãos;
- diminuição dos movimentos fetais mensurados por ultrasonografia;
- presença de malformações como artrogripose, retrognatia e a contratura múltipla congênita.

Estes achados permitem concluir, que a ingestão da *I. carnea* durante a gestação de cabras, além de causar toxicidade materna, pode causar efeitos teratogênicos e que o US pode ser útil para acompanhar a ocorrência de efeitos nocivos desencadeados pela planta, durante a vida intra-uterina.

Referências

7. REFERÊNCIAS

ASANO, N.; KATO, A.; OSEKI, K.; KIZU, H.; MATSUI, K. Calystegins of *Physalis alkekengi* var. *francheti* (Solanaceae). Structure determination and their glycosidase inhibitory activities. **European Journal of Biochemistry**, v.229, n.2, p.369-76, 1995.

ASANO, N.; NASH, R.J.; MOLYNEUX, R.J.; FLEET, G.N.J. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.11, p.1645-80, 2000.

AYRES, M.C.C.; ALMEIDA, M.A.O. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, p.475-489, 2002.

BERNARDI, M.M. Exposição dos medicamentos durante o período perinatal. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002.

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

BRANDÃO, M.; CALDAS, L.Q.Q.; COSTA, C.H.C.; FERREIRA, P.B.D.F. "Plantas tóxicas". **Informe Agropecuário**, v.14, p.13-23, 1989.

BUNCH, T. D.; PANTER, K. E.; JAMES, L. F. Ultrasound studies of the effects of certain poisonous plants on uterine function and fetal development in livestock. **Journal of Animal Science**, v. 70, p. 1639-1643, 1992.

CHAVEZ MORENO, J.; STEINMANN CHAVEZ, C.; BICKHARDT, K. Fetal heart rate measurement and sonographic fetometry for determination of fetal age in sheep. **Dtsch Tierarztl Wochenschr.** v. 103 (11), P.478-480, 1996.

DAMIR A., H.; ADAM, S.E.I.; TARTOUR, G. The effects of *Ipomoea carnea* on goats and sheep. **Veterinary and Human Toxicology**, v.29, n.4, p.316-9, 1987.

DE BALOGH, K.I.M.; DIMANDE, A.P.; VAN DER LUGT, J.J.; MOLYNEUX, R.J.; NAUDÉ, T.W.; WELMAN, W.G. A lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.11, p.266-73, 1999.

DORLING, P.R.; HUXTABLE, C.R.; COLEGATE, S.M. Inhibition of lysosomal α -mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from *Swainsona nanescens*. **Biochemistry Journal**, v.191, p.649-51, 1980.

DRIEMEIER, D.; COLODEL, E.M.; GIMENO, E.J.; BARROS, S.S. Lysosomal Storage Disease caused by *Sida carpinifolia* Poisoning in Goats. **Veterinary Pathologic.**, V.37, p.153-9, 2000.

ELBEIN, A.D. The effects of plant indolizidine alkaloids and related compounds in glycoprotein processing. In: JAMES, L.F.; ELBEIN, A.D.; MOLYNEUX, R.J.; WARREN, C.D. (eds.) **Swainsonine and Related Glycosidase Inhibitors**. Ames: Iowa University Press, 155-87p. 1989.

FARROW, C.S. How ultrasound works. In: GREEN, R.W. **Small Animal Ultrasound**. Philadelphia, Lippincott-Raven, Cap.2, p.315-60, 1992.

GONZALES DE BULNES, A.; GARCIA, P.F.; MAYENCO, A. M.; SANCHES de LA MUELA, M. Ultrasonographic imaging of canine mammary tumours. **Veterinary Records**, v. 143 (25) p. 687-689, 1998.

HARAGUCHI M, GORNIAC SL, IKEDA K, MINAMI Y, KATO A, WATSON AA, NASH RJ, MOLYNEUX RJ, ASANO N. Alkaloidal components in the poisonous plant, *Ipomoea carnea* (Convolvulaceae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. Aug 13;51(17):4995-5000, 2003.

HASCHEK, W.M and ROUSSEAU, C.G. (eds.): **Fundamentals of Toxicologic Pathology**. Academic Press, New York, 1998.

HERRING, D.S.; BJORNTON, G. Physics, facts and artifacts of diagnostic ultrasound. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.15, n.6, November, 1985.

HOEHNE, F.C. **Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais**. São Paulo, O Estado de São Paulo, 1939.

HUXTABLE, C.R.; DORLING, P.R. Nephrotic syndrome and collagenizing glomerulopathy in PVG/c rats treated with the α -mannosidase inhibitor "Swainsonine". **Veterinary Pathology**, v.20, p.727-36, 1983.

JAMES, J.D.; NIELSON, D. Locoweeds: assessment of the problem on western U.S. rangelands. In: JAMES, L.F.; RALPHS, M.H.; NIELSON, D.B. (eds.) **The Ecology and Economic Impact of Poisonous Plants on Livestock Production**. Boulder: Westview Press, p.171-80, 1988.

JAMES, L. F.; PANTER, K. E.; NIELSEN, D. B.; MOLYNEUX, R. J. The effects of natural toxins on reproduction in livestock. **Journal of Animal Science**. v. 70, p. 1573-1579, 1992.

KAHN, W. **Veterinary reproductive ultrasonography**. London: Mosbywif, 256p. 1994.

KAPLAN, P.M. Instrumentation, principles and pitfalls of ultrasonography. **Problems in Veterinary Medicine: Ultrasound**, v.3, n.4, and p.457-78, December, 1991.

KARASUNO, T.; KANAYAMA, Y.; NISHIURA, T.; NAKAO, H.; YONEZAWA, T.; TARUI, S. Glycosidase inhibitors (castanospermine and swainsonine) and neuraminidase inhibit pokeweed mitogen-induced B-cell maturation. **European Journal of Immunology**, v.22, p.2003-8, 1992.

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

KUNZ, T. L.; GAMBARINI, M. L.; FILHO, B. D. O.; GALINDO, A. D. S.; Mortalidade embrionária em bovinos: Inter-relações embrião-patógenos. **Revista CFMV**, n.26, 2002.

LEMONICA, I. P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, p.85-91, 2003.

LIMA, M. C. C. **Aspectos ultra-sonográficos e aspecto hormonal da gestação ovina (Ovis aries) nas raças Bergamácia e Ideal**. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000.129p.

LORENZI, H. **Plantas daninhas do Brasil: terrestre, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais**. 2 ed. Nova Odesa, SP: Editora Platarum, p.125, 1991.

LORENZI, H.; SOUZA, H.M. **Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras**. Nova Odesa, SP: Editora Platarum, p.315, 1995.

MATOS, F.J.A. **Efeitos psicotrópicos de plantas brasileiras**. Ciência e Cultura, v. 35, p. 432-434, 1983.

MILES, K. G. Basic principles and clinical applications of diagnostic ultrasonography. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.11, n.5, p.609-22, 1989.

MOLYNEUX, R.J.; MCKENZIE, R.A.; O'SULLIVAN, B.M.; ELBEIN, A.D. Identification of the glycosidase inhibitors swainsonine and calystegine B₂ in weir vine (*Ipomoea* sp. Q6 [Aff. *Calobra*]) and correlation with toxicity. **Journal of Natural Products**, v.58, n.6, p.878-86, 1995.

NELSON, B.K.; JAMES, L.F.; SHARMA, R.P.; CHENEY, C.D. Locoweed embryotoxicity in rats. **Clinical Toxicology**, v.16, n.2, p.149-66, 1980.

NICOLA, C., IACCARINO, M., CALAPRICE, A., SENATORE, G.D'AMORE, V. Intrauterine activity of sheep and goat fetus determined instantaneous ultrasonography. **Atti Della Società Italiana Della Scienze Veterinaria**. v.38, p.3251-3, 1984.

NOVIKOFF, P.M.; TOUSTER, O.; NOVIKOFF, A.B.; TULSIANI, D.P. Effects of swainsonine on rats liver and kidney: biochemical and morphological studies. **The Journal of Cell Biology**, v.101, p.339-49, 1985.

OSWEILER, G.D. **Toxicologia Veterinária**. Artes Médicas, Porto Alegre, 1998.

PAN, Y.T.; GHIDONI, J.; ELBEIN, A.D. The effects of castanospermine and swainsonine on the activity and synthesis of intestinal sucrase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.303, p.134-44, 1993.

PANTER, K.E.; BUNCH, T.D.; JAMES L.F.; SISSON, D.V. Ultrasonographic imaging to monitor fetal and placental developments in ewes fed locoweed (*Astragalus lentiginosus*). **American Journal Veterinary Research**. Apr;48(4):686-90, 1987.

PANTER, K.E.; BUNCH, T.D.; KEELER, R.F. Maternal and fetal toxicity of poison hemlock (*Conium maculatum*) in sheep. **American Journal Veterinary Research**. 49, 281, 1988.

PANTER, K.E.; BUNCH, T.D.; KEELER, R.F.; SISSON, D.V. Multiple congenital contractures (MCC) and cleft palate induced in goats by ingestion of piperidine alkaloid-containing plants: reduction in fetal movement as the probable cause. **Journal of Toxicology and Clinical Toxicology**. 26(3-4):175-87, 1988.

PANTER, K.E. AND HARTLEY, W.J. Transient testicular degeneration in rams fed locoweed (*Astragalus lentiginosus*). **Veterinary and Human Toxicology**, v.31, p.42-6, 1989.

PANTER, K. E.; KEELER, R. F.; JAMES, L. F.; BUNCH, T. D. Impact of plant toxins on fetal and neonatal development: a review. **Journal of Range Management**, v. 45, n. 1, p. 52-57, 1992.

PANTER, K.E. and KEELER, R.F. Induction of cleft palate in goats by *Nicotina glauca* during narrow gestational period and its relation to reduction in fetal movement. **Journal of Natural Toxins**. 1, 25, 1992.

PANTER, K.E.; JAMES, L.F.; STEGELMEIER, B.L.; RALPHS, M.H.; PFISTER, J.A. Locoweeds: effects on reproduction in livestock. **Journal Natural Toxins**. Feb;8(1):53-62, 1999.

POWIS, R.L. Ultrasound science for the veterinarian. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.2, n.1, p.3-27, April, 1986.

ROGERS, J.M. AND R.J. KAVLOCK **Developmental toxicity**. In: Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th edition. Curtis D. Klaassen, editor. McGraw-Hill, Inc., New York, NY, 301-331, 2001.

SCHRICK, K. N.; SURFACE, R. A.; PRITCHARD, J. Y.; DAILEY R. A.; TOWNSEND, E. C.; INSKEEP, E. K. Ovarian structures during the estrous cycle and early pregnancy in ewes. **Biology and Reproduction**, v. 49 (5), p. 1133-1140, 1993.

SCHRICK, F. N.; INSKEEP, E. K. Determination of early pregnancy in ewes utilizing transretal ultrasonography. **Theriogenology**, v.40, p.295-306, 1993.

SCHUMAHER-HENRIQUE, B. **Estudo dos efeitos tóxicos da administração prolongada de *ipomoea carnea* em caprinos**. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. 96p. 2002.

SCHUMAHER-HENRIQUE B, GORNIAC SL, DAGLI ML, SPINOSA H.S. The clinical, biochemical, haematological and pathological effects of long-term administration of *Ipomoea carnea* to growing goats. **Veterinary Research Communication**. May;27(4):311-9. 2003.

SCHWARZ, A. **Efeitos da exposição gestacional à fração aquosa da *Ipomoea carnea* no desenvolvimento físico e neurocomportamental da prole de ratos**. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. 209p. 2002.

SCHWARZ, A.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M.; DAGLI, M. L. Z.; SPINOSA, H. S. Effects os *Ipomoea carnea* aqueous fraction intake by dams during pregnancy on the physical and neurobehavioral development of rat offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 25, p. 615-626, 2003.

SPEAR, L.P. AND FILE, S.E. Methodological considerations in neurobehavioral teratology. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**, v.55, n.4, p.455-457, 1996.

SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 2001.

SRILATHA, C.H.; GOPAL NAIDU, N.R.; RAMA RAO, P. Pathology of *Ipomoea carnea* toxicity in goats. **Indian Journal of Animal Sciences**, v.67, n.3, p.253-4, 1997.

STEGELMEIER, B.L.; RALPHS, M.H.; GARDNER, D.R.; MOLYNEUX, R.J.; JAMES, L.F. Serum α -mannosidase and the clinicopathologic alterations of locoweed (*Astragalus mollissimus*) intoxication in range cattle. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.6, p.473-9, 1994.

STEGELMEIER, B.L.; MOLYNEUX, R.J.; ELBEIN, A.D.; JAMES, L.F. The lesions of locoweed (*Astragalus mollissimus*), swainsonine, and castanospermine in rats. **Veterinary Pathology**, v.32, p.289-98, 1995.

STEVENS, K.R. AND GALLO, M. Practical considerations in the conduct chronic toxicity studies. In: HAYES, A.W.(ed.) **Principles and Methods of Toxicology**. New York: Raven Pres, 1989.237-50.

TARTOUR, G.; ADAM, S.E.I.; OBEID, H.M.; IDRIS, O.F. Effects of *Ipomoea carnea* on the liver and on serum enzymes in young ruminants. **Journal of Comparative Pathology**. v.83, p.531-41, 1973.

TARTOUR, G.; ADAM, S.E.I.; OBEID, H.M.; IDRIS, O.F. Development of anaemia in goats fed with *Ipomoea carnea*. **British Veterinary Journal**, v.130, p.271-9, 1974.

TAYLOR, J.B.; STRICKLAND, J.R. In vitro effect of swainsonine on bovine and ovine lymphoblastogenesis. **Journal of Animal Science**, v.76, p.2857-62, 1998.

TENNANT, B.C. **Hepatic Function**. In: KANEKO, J.J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5^aed, San Diego: Academic Press, p.327-49, 1997.

TIRKEY, K.; YADAVA, K.P.; MANDAL, T.K. Effect of aqueous extract of *Ipomoea carnea* on the haematological and biochemical parameters in goats. **Indian Journal of Animal Sciences** v.57, n.9, p.1019-23, 1987.

TIRKEY, K.; YADAVA, K.P.; MANDAL, T.K.; BANERJEE, N.C. Pharmacological study of *Ipomoea carnea*. **Indian Veterinary Journal**, v. 65, p. 206220, 1988.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C. Estudo experimental sobre a toxidez do "canudo" (*Ipomoea fistulosa* Mart.) em ruminantes. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, v.3, p.59-71, 1960.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Plantas que causam perturbações nervosas. In: TOKARNIA, C.H. **Plantas Tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro: Helianthus, p.120-123, 2000.

TRALDI, A.S. **Tópicos em Reprodução e Inseminação Artificial de Caprinos** (Manual Técnico). São Paulo, 84p., 1994.

TULSIANI, D.R.P AND TOUSTER, O. Swainsonine inhibits the biosynthesis of complex glycoproteins by inhibition of Golgi manosidase II. **Journal of Biological Chemistry** ., v. 224, p. 594-600, 1983.

USEPA – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Risk assessment forum Guidelines for developmental toxicity risk assessment. **Federal Register**, n.234, p.63798-63826, 1991.

WANGO, E.O.; WOODING, F.B.P.; HEAP, R.B. The role of trophoblast binucleate cells in implan in the goat: a quantiative study. **Placenta**, v.11, p.381-394,1990.

WELLS, P.N.T. The description of animal form and function. **Livestock Production Science**, v.27, p.19-33, 1991.

WILSON, J.G. Methods of administering agents and detecting malformations in experimental animals. In: WILSON, J.G.; WARKANY, J. (Eds) **Teratology Principles and Techniques**. Chicago: University of Chicago Press, p.262-277, 1975.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for Testing of Drugs for Teratogenicity**. Geneva, 1967. 346p. (Technical Report Series)