

ELIENE DA SILVA MARTINS VIANA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA E ANTIULCERATIVA
DO MEDICAMENTO KRAFTOL®, FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA E DOS
EXTRATOS DE *Cinchona calisaya*, *Cola acuminata* e *Paullinia cupana***

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Bioquímica Agrícola, para obtenção
do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2007

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

V614a Viana, Eliene da Silva Martins, 1974-
2007 Avaliação da atividade antiinflamatória e antiulcerativa
do medicamento Kraftol[®], flavonoíde Ipriflavona e dos
extratos de Cinchona calisaya, Cola acuminata,
Paullinia cupana / Eliene da Silva Martins Viana.
– Viçosa, MG, 2007.
xiii, 269f. : il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Tânia Toledo de Oliveira.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Flavonoídes. 2. Ervas - Uso terapêutico.
3. Cinchona calisaya. 4. Cola acuminata.
5. Paullinia cupana. 6. Inflamação. 7. Úlcera péptica -
Tratamento. 8. Edema - Tratamento. I. Universidade
Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22.ed. 572.592

ELIENE DA SILVA MARTINS VIANA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA E ANTIULCERATIVA
DO MEDICAMENTO KRAFTOL®, FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA E DOS
EXTRATOS DE *Cinchona calisaya*, *Cola acuminata* e *Paullinia cupana***

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Bioquímica Agrícola, para obtenção
do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 31 de Julho de 2007.

Prof. Tanus Jorge Nagem
(Co-Orientador)

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa
(Co-Orientador)

Prof. João Paulo Viana Leite

Prof^a. Marisa Alves Nogueira

Prof^a. Tânia Toledo de Oliveira
(Orientadora)

Dedico essa dissertação a meus pais, Josias e Maria das Graças, pela educação e pelo apoio nos momentos mais difíceis. Ao meu esposo Arlindo, pela compreensão nos momentos em que não podia estar presente e pela torcida por minhas realizações. Aos meus filhos Rodrigo e Adriane pelo amor que mesmo pela minha ausência nunca deixaram de me dar.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga Dr^a Tânia Toledo de Oliveira, pela confiança, sinceridade e orientação tanto científica como de vida.

Ao professor Dr. Tanus Jorge Nagem pelo apoio, conselhos, possibilitando meu crescimento profissional.

Ao professor Dr. Paulo Renato dos Santos Costa pela orientação científica e ajuda nos momentos que necessitei.

Ao professor Paulo Roberto Cecon pela ajuda na realização da análise estatística.

À Maria Aparecida Leão, pela grande amizade e ajuda em todas as fases deste trabalho.

Ao José Geraldo Pinto pelo apoio indispensável nas análises sanguíneas.

Aos técnicos do Laboratório do Departamento de Veterinária Cláudio Veridiano Cardoso e Adão Carlos Cardoso pela ajuda na confecção das lâminas de histopatologia.

Aos funcionários do laboratório clínico do Departamento de Veterinária Aécio Carlos de Oliveira e Maria Lucinda Fonseca pela ajuda nos exames laboratoriais.

À empresa Profarb Ltda, pelo fornecimento do material a ser estudado e pela confiança.

Ao amigo Paulo pela confiança e amizade ao longo do curso.

A todos os estagiários do laboratório Biofármacos que muito contribuíram para a realização deste trabalho, durante o desenvolvimento dos experimentos. A todos muito obrigado!

A minhas amigas Eleonice, Ana Paula, Solange, Luciana, Priscila e Virgínia pela amizade adquirida durante o curso e pela ajuda para conclusão do curso.

À Universidade Federal de Viçosa pela oportunidade e à coordenação do Programa de Pós Graduação em Bioquímica Agrícola que possibilitaram a realização deste curso.

BIOGRAFIA

Eliene da Silva Martins Viana, filha de Josias da Silva Martins e Maria das Graças Silva Martins, nasceu em Porto Firme, Minas Gerais, em 27 de abril de 1974.

Em janeiro de 2000, graduou-se em Nutrição, pela Universidade Federal de Viçosa (UFV), Minas Gerais.

Em agosto de 2005, iniciou o curso de Mestrado em Bioquímica Agrícola, na Universidade Federal de Viçosa, concluindo os requisitos necessários para obter o título de *Magister Scientiae*, no dia 31 de julho de 2007.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Lpf- fator permeabilizante de linfonodos

PGE- prostaglandinas

TXA- tromboxano

LTA- leucotrienos

PAF- fator ativador de plaquetas

COX- ciclooxigenase

AA- Ácido araquidônico

GRP- peptídeo do gene da calcitonina

VIP- peptídeo vasoativo intestinal

AINEs- antiinflamatórios não esteroidais

OMS- Organização Mundial de Saúde

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância sanitária

IP- Ipriflavona

CAP- capsaicina

GOD- Gicose oxidase

POD- Peroxidase

AAS- ácido acetilsalicílico

GT- Gama glutamil transferase

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	vi
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Fisiopatologia do processo inflamatório.....	01
1.2. Mediadores inflamatórios.....	02
1.2.1. Metabólitos do ácido araquidônico (AA).....	04
1.2.2. Indutor da inflamação neurogênica.....	06
1.3. Inflamação Aguda.....	08
2. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs) UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DA INFLAMAÇÃO.....	11
2.1. Histórico dos AINEs.....	11
2.2. Mecanismo de Ação dos AINEs Convencionais.....	11
2.3. Classificação dos AINEs convencionais.....	13
2.4. Efeitos Colaterais do Tratamento com AINEs.....	14
2.5. Indometacina.....	14
2.5.1. Toxicidade gastrointestinal da indometacina.....	15
3. JUSTIFICATIVA.....	17
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

CAPÍTULO 1 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DO MEDICAMENTO KRAFTOL E DO FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA EM RATOS WISTAR.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1. Consumo de Fitoterápicos.....	21
1.2. Medicamento Kraftol e Associações.....	23
1.3. Ações Farmacológicas dos Flavonóides nos Processos Antiinflamatórios.....	25
1.4. Flavonóide Ipriflavona.....	30
2. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO.....	33
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	33
3.1. Animais.....	33
3.2. Grupos e Protocolos de Tratamentos.....	34
3.2.1. Primeiro experimento: avaliação da ação antiedematogênia do medicamento Kraftol	34
3.2.2. Segundo experimento: avaliação da ação antiedematogênica do flavonóide ipriflavona (IP).....	35
3.3. Eutanásia dos ratos, coleta de sangue.....	36
3.4. Análises Bioquímicas.....	36
3.4.1. Dosagem de glicose.....	36
3.4.2. Dosagem do colesterol.....	37
3.4.3. Dosagem de triglicérides.....	38
3.4.4. Proteínas totais.....	39
3.4.5. Leucograma.....	39
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5.1. Avaliação da Atividade Antiedematogênica do Medicamento Kraftol em Ratos da Raça Wistar Tratados Durante 28 Dias....	40
5.2. Avaliação da Atividade Antiedematogênica do Flavonóide Ipriflavona (IP)	75
6. CONCLUSÕES.....	92
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93

CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIULCERATIVA DO MEDICAMENTO KRAFTOL, EXTRATOS DE <i>Cinchona calisaya</i> , <i>Cola acuminata</i> , <i>Paullinia cupana</i> E DO FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA.....	96
1. INTRODUÇÃO.....	96
1.1. Considerações Gerais.....	96
1.2. Etiologia da Úlcera Péptica.....	98
1.3. Anatomia Funcional do Estômago.....	99
1.4. Secreção do Suco Gástrico.....	100
1.5. Mecanismo de Proteção do Estômago.....	101
2. PLANTAS COM SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE ATIVAS QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA.....	103
2.1. Extrato de Plantas Presentes no Medicamento Kraftol.....	104
2.1.1. <i>Paullinia cupana</i> (guaraná).....	104
2.1.2. <i>Cinchona calisaya</i> (Quina-amarela).....	106
2.1.3. <i>Cola acuminata</i> (Noz de cola).....	107
3. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO.....	108
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	108
4.1. Animais.....	108
4.2. Grupos e Protocolos de Tratamentos.....	109
4.3. Eutanásia dos Ratos, Coleta de Sangue.....	110
4.4. Análises Bioquímicas.....	110
4.5. Análise Histopatológica.....	110
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	111
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	111
6.1. Resultados da análise microscópica e macroscópica.....	147
7. CONCLUSÕES.....	151
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	151

CAPÍTULO 3 - ESTUDO TOXICOLÓGICO PRÉ-CLÍNICO DO MEDICAMENTO KRAFTOL EM RATOS DA RAÇA WISTAR.....	158
1. INTRODUÇÃO.....	158
1.1. Legislação Vigente.....	159
2. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO.....	159
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	160
3.1. Animais.....	160
3.2. Experimento 1: Toxicidade oral aguda.....	160
3.3. Experimento 2: Toxicidade de doses repetidas (subcrônica).....	162
3.4. Eutanásia dos Ratos, Coleta de Sangue.....	163
3.4.1. Análises bioquímicas.....	164
3.4.2. Análise Histopatológica.....	169
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	169
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	169
5.1. Avaliação da Toxicidade Oral Aguda do Medicamento Kraftol.....	169
5.2. Avaliação da Toxicidade Subcrônica (doses repetidas) do Medicamento Kraftol.....	219
6. CONCLUSÃO.....	268
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	269

RESUMO

VIANA, Eliene da Silva Martins, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2007. **Avaliação da atividade antiinflamatória e antiulcerativa do medicamento Kraftol®, flavonóide Ipriflavona e dos extratos de *Cinchona calisaya*, *Cola acuminata* e *Paullinia cupana*.** Orientadora: Tania Toledo de Oliveira. Co-orientadores: Tanus Jorge Nagem e Paulo Renato dos Santos Costa.

A utilização de plantas medicinais com fins terapêuticos, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. É cada vez mais freqüente o uso de plantas medicinais, mas muitas vezes as supostas propriedades farmacológicas anunciadas não possuem a validade científica, por não terem sido investigadas, ou por não tido suas ações farmacológicas comprovadas em testes científicos pré-clínicos e clínicos. O medicamento Kraftol é uma associação de extratos fluidos de *Cinchona calisaya* (Quina amarela), *Cola acuminata* (noz de cola), *Paullinia cupana* (guaraná), Iodo, Ácido tânico, Formato de sódio, Glicerofosfato de cálcio, Iodeto de potássio. É um medicamento indicado para o tratamento de convalescenças e nos estados de desnutrição, nas amgdalites, faringites e adenopatias. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a ação antiedematogênica e antiulcerativa do medicamento Kraftol e do flavonóide Ipriflavona (7-isopropoxi-isoflavona), em processos inflamatórios como edema e ulcera gástrica em ratos machos da linhagem Wistar; e avaliar a atividade antiulcerativa dos extratos presentes no medicamento Kraftol de forma isoladamente e associados sem

os sintéticos. Realizou-se também um estudo de toxicologia oral aguda e subcrônica (doses repetidas) do medicamento Kraftol, tendo como base a resolução N° 90, de 16 de março de 2004 da ANVISA. Para o teste nos processos inflamatórios induziu-se edema na pata em ratos com a injeção de 0,02 ml da substância capsaicina ($12,5 \text{ mg}^{-1}$) e ácido araquidônico (2 mg/pata) e receberam o tratamento por via oral. As lesões gástricas foram induzidas com administração oral de ácido acetil salicílico (150mg/Kg em 1,5 ml de 0,2N HCl). Para avaliação da toxicidade pré-clínica os animais foram tratados por via oral com doses de acordo com Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, conforme a resolução vingente. Foram realizadas também análises bioquímicas complementares (leucograma, colesterol total, triglicerídeos, glicose, fosfatase alcalina, TGP, TGO, creatinina, uréia, potássio, ácido úrico, Gama GT) e análise macroscópica e microscópica dos órgãos quando necessário.

ABSTRACT

VIANA, Eliene da Silva Martins, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2007. **Evaluation of the action antiinflammatory and antiulcerogenic of the medicine Kraftol and flavonoid Ipriflavone and of the extracts of *Cinchona calisaya*, *Cola acuminata*, *Paullinia cupana*.** Adviser: Tania Toledo de Oliveira. Co-advisers: Tanus Jorge Nagem e Paulo Renato dos Santos Costa.

The use of medicinal plants with therapeutics purposes for treatment, cure and prevention of diseases is one of most ancient medical practices of humanity. The use of medicinal plants is increasingly spreading, but many times the allegedly pharmacological properties have no scientific validity either because they have not been investigated or because their pharmacological actions have not been proved in pre-clinical and clinical scientific tests. The medicine Kraftol is an association of fluid extracts of *Cinchona calisaya* (yellow kina), *Cola acuminata* (cola nut), *Paullinia cupana* (guaraná), Iodine, tannic acid, sodium phormate, calcium glycerophosphate, potassium iodate. It is a medicine indicated for the treatment of recovery and malnutrition, amygdalitis, pharyngitis and adenopathies. The objective of the present work was to evaluate the antiedematogenic and antiulcer action of the medicine Kraftol and of the flavonoid Ipriflavone (7-isopropoxy-isoflavone), in inflammatory processes such as edema and gastric ulcer in Wistar breed male mice; and evaluate the antiulcer activity of the extracts present in the medicine Kraftol, isolatedly and associated without the synthetics. It was also carried out a study on oral sharp and subchronic toxology (repeated doses)

of the medicine Kraftol, based on the ANVISA resolution 90, March 16, 2004. For the test in the inflammatory processes, an edema was induced in mice legs by injecting 0,02 ml of the capsaicin substance ($12,5 \text{ mg}^{-1}$) and arachdonic acid (2 mg/leg) as well as oral treatment. The gastric wounds were induced by oral administration of acetylsalicylic acid (150 mg/Kg em 1,5 ml de 0,2N HCl). In order to evaluate the pre-clinical toxicity, the animals were treated with oral doses according to the Guide for the accomplishment of studies on phytotherapeutic pre-clinical toxicity, following the current resolution. Complementary biochemical analyses were also carried out (leucogram, total cholesterol, triglycerids, glucose, alkaline phosphatase, TGP, TGO, creatinin, urea, potassium, uric acid, Gama GT) and microscopic and macroscopic analyses of the organs were performed as well, when necessary.

1. INTRODUÇÃO

1.2. Fisiopatologia do processo inflamatório

Inflamação é uma resposta a infecção e demais lesões físicas, químicas e alérgicas, está estritamente ligada ao processo de reparação tecidual. Tem como objetivo final livrar o organismo da causa inicial da lesão celular (p. ex. microorganismos, toxinas) e das conseqüências dessa lesão (p. ex., células e tecidos necróticos). A inflamação pode ser dividida em duas categorias – a inflamação aguda e a inflamação crônica - baseada no tempo e nas características patológicas (LIEW,2003).

A resposta inflamatória ocorre no tecido conjuntivo vascularizado, incluindo o plasma, células circulantes, vasos sanguíneos e constituintes celulares e extracelulares do tecido conjuntivo (Figura1). As células circulantes incluem neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos, basófilos e fragmentos citoplasmáticos (plaquetas). As células do tecido conjuntivo são os mastócitos, que circundam intimamente os vasos sanguíneos; os fibroblastos; macrófagos residentes e linfócitos eventuais. A matriz extracelular, consiste em proteínas fibrosas estruturais (colágeno, elastina), glicoproteínas aderentes (fibronectina, laminina, colágeno não fibrilar, tenascina e outras) e proteoglicanos. A membrana basal é um componente especializado da matriz extracelular que consiste em glicoproteínas aderentes e proteoglicanos (COTRAN e KUMAR, 2000).

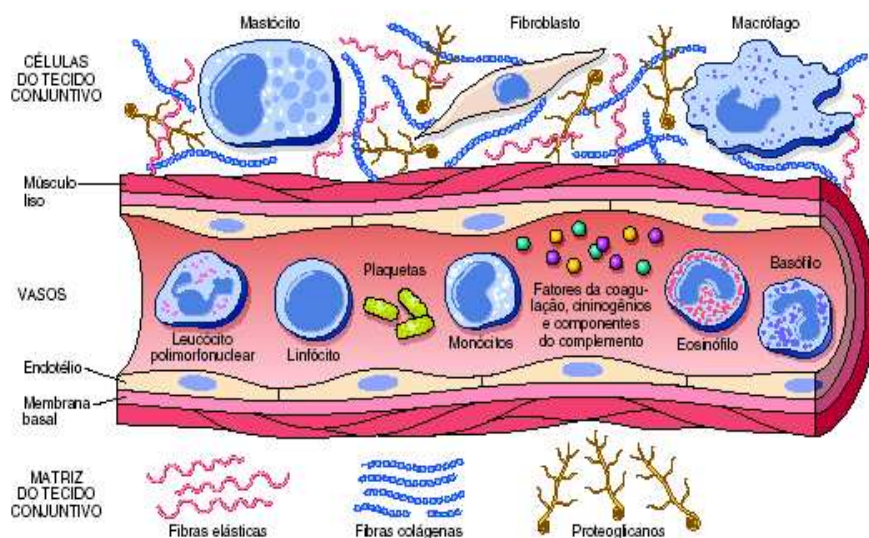


Figura 1 - Os componentes das respostas inflamatórias aguda e crônica, células e proteínas circulantes, células dos vasos sanguíneos e células e proteínas da matriz (COTRAN e KUMAR, 2000).

Independente do que venha causar a inflamação, ocorre a indução de mediadores pelos mastócitos, plaquetas e leucócitos nas reações imunes ou seguindo o dano tecidual, estes atuam conjuntamente com outras moléculas liberadas pelos sistemas de enzimas plasmáticas controlando a permeabilidade vascular e o suprimento sanguíneo (LIEW, 2003).

1.2. Mediadores inflamatórios

Os mediadores inflamatórios são substâncias endógenas ou exógenas que uma vez ativadas participam, desencadeando, mantendo e/ou amplificando os diversos processos envolvidos na resposta inflamatória. Para que uma determinada substância seja considerada um mediador da reação inflamatória é necessário que ela se enquadre em alguns critérios como: serem isoladas do foco inflamatório; se injetados, provocarem reação inflamatória; se bloqueados, impedirem o processo inflamatório (VASCONCELOS, 2000).

Segundo FANG et al., (1997), os mediadores podem ser exógenos advindos de bactérias, vírus, protozoários e endógenos, aqueles produzidos pelo próprio organismo como as cininas, fatores de coagulação, sistema

complemento, dentre outros. Podem ser agrupados da seguinte forma: aminas vasoativas (histamina e serotonina); Cininas ou peptídeos básicos (Bradicininas e Calicreína); Fragmentos de clivagem do Sistema Complemento (anafilotoxinas - C₃ e C₅, complexo macromolecular C₅₆₇ e Cinina C); Fatores do Sistema de Coagulação (Fibrinopeptídeos, "Fator de Miles" [PF dil], Plasmina ou Fibrinolisinase, Produtos da degradação da fibrina; Componentes lisosômicos de fagócitos: "Peptídeos básicos de neutrófilos", "Proteínas catiônicas", "Proteases ácidas e neutras", "Leucocinas" [Polipeptídeos]; Linfocinas ("Fator inibidor da migração", "Linfocitotoxinas" [Fatores quimiotáticos], "Linfotoxinas", "Fatores Reativos Cutâneos", "Fator mitogênico", "Fator permeabilizante de linfonodos" [Lpf]; Lipídeos ácidos, derivados do Ácido Araquidônico ("Substância de Ação Lenta" [SRS-A], Prostaglandinas [PGE₂, PGD, PGG_{2i}, PGH_{2i}, PGA, PGB, PGF₂], Tromboxanos [TXA_{2i}, TXB₂], Leucotrienos [LTA_{4i}, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ e 5-HPETE]; Outros ("Fator Ativador de Plaquetas" [PAF], Pirógenos endógenos, "Substância P", outros fatores de leucocitose, "Neurotensina", AMP Cíclico, Fragmentos de colágeno, Hialuronidase, nucleosídeos) (ICB, 2006).

Dentre os mediadores endógenos destacam-se a histamina, o principal mediador pré-formado da inflamação, que é liberada pelos mastócitos, basófilos e plaquetas sempre que haja qualquer estímulo físico ou químico indutor de inflamação, provocando vasodilatação arteriolar, aumento de permeabilidade vascular, além de atuar como potente fator quimiotático para eosinófilos (MAJNO e PALADE, 1967; AMANN et al., 1995), apresentando ação rápida e de curta duração. A histamina (2-[4-imidazol]-etilamina) foi o primeiro mediador implicado na fisiopatologia da asma (BARNES, 2001).

A serotonina é uma amina similar, encontrada predominantemente nos mastócitos e plaquetas e, embora quase todas as espécies armazenem e respondam a esse mediador, a serotonina é mais importante para os roedores que em outros animais. Devido ao seu armazenamento no interior dos grânulos citoplasmáticos, essas aminas estão disponíveis para uso imediato. A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), é responsável pela broncoconstrição em muitas espécies animais. É formada pela

descarboxilação do triptofano da dieta e estocada nos grânulos de secreção (BARNES, 2001).

Existem ainda um grupo de 30 proteínas, chamada sistema complemento, que interagem entre si e com moléculas do sistema imune (KIM et al., 2004). Esse sistema pode atuar em três vias: a clássica, que é ativada por complexo antígeno-anticorpo e é mais rápida; a alternativa, que é ativada por fatores não imunológicos e é mais lenta; e a via das lectinas, que consiste de uma nova forma de ativação para os componentes C2 e C4 da via clássica. C3 e C5 são os principais componentes efetores desse conjunto de proteínas, sendo o C3 produzido tanto na via clássica quanto na alternativa e atua aumentando a permeabilidade vascular, mas também é altamente quimiotático para neutrófilos, basófilos e monócitos. Além disso, esse sistema atua na opsonização e lise de microorganismos, desgranulação de mastócitos, dentre outras funções (KIM et al., 2004).

Segundo DAVIE et al., (1991), a cascata ou sistema de coagulação possui a função principal de controlar a perda sanguínea nos animais superiores com vista à manutenção da homeostase. O controle se dá devido a esse sistema induzir a formação de fibrina quando acionado, esta, por sua vez, é um elemento essencial para a formação do trombo sanguíneo. E possui como função delimitar a área inflamada impedindo desta forma a dispersão de qualquer agente infeccioso dentro do organismo hospedeiro (LEVI et al., 2002; LEVI et al., 2004).

1.2.1. Metabólitos do ácido araquidônico (AA)

O AA apresenta papel regulador chave na fisiologia celular. Consiste em um ácido de 20 carbonos, liberado a partir de fosfolipídios de membrana através da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático, mitogênico). É convertido pela ação da prostaglandina G/H sintase citosólica, também denominada ciclooxigenase (COX), nos compostos intermediários PGG₂ e PGH₂). A enzima prostaglandina G/H sintase, apresenta dois sítios catalíticos: o sítio da ciclooxigenase e o sítio da peroxidase. O sítio ciclooxigenase converte o AA em PGG₂, que por sua vez é reduzida a o intermediário instável, PGH₂

pele sítio da peroxidase, o qual não é inibido pelos antiinflamatórios não esteróides (KUMMER e COELHO, 2002).

Os metabólitos do AA, também chamados de eicosanóides, são sintetizados por duas classes principais de enzimas: ciclooxigenases que produzem prostaglandinas e tromboxanos e lipoxigenases que produzem leucotrienos e prostaciclina. A figura 2 mostra a síntese destes eicosanóides a partir do metabolismo do ácido araquidônico. Os eicosanóides, podem mediar praticamente todas as etapas da inflamação, como mostra o quadro 1.

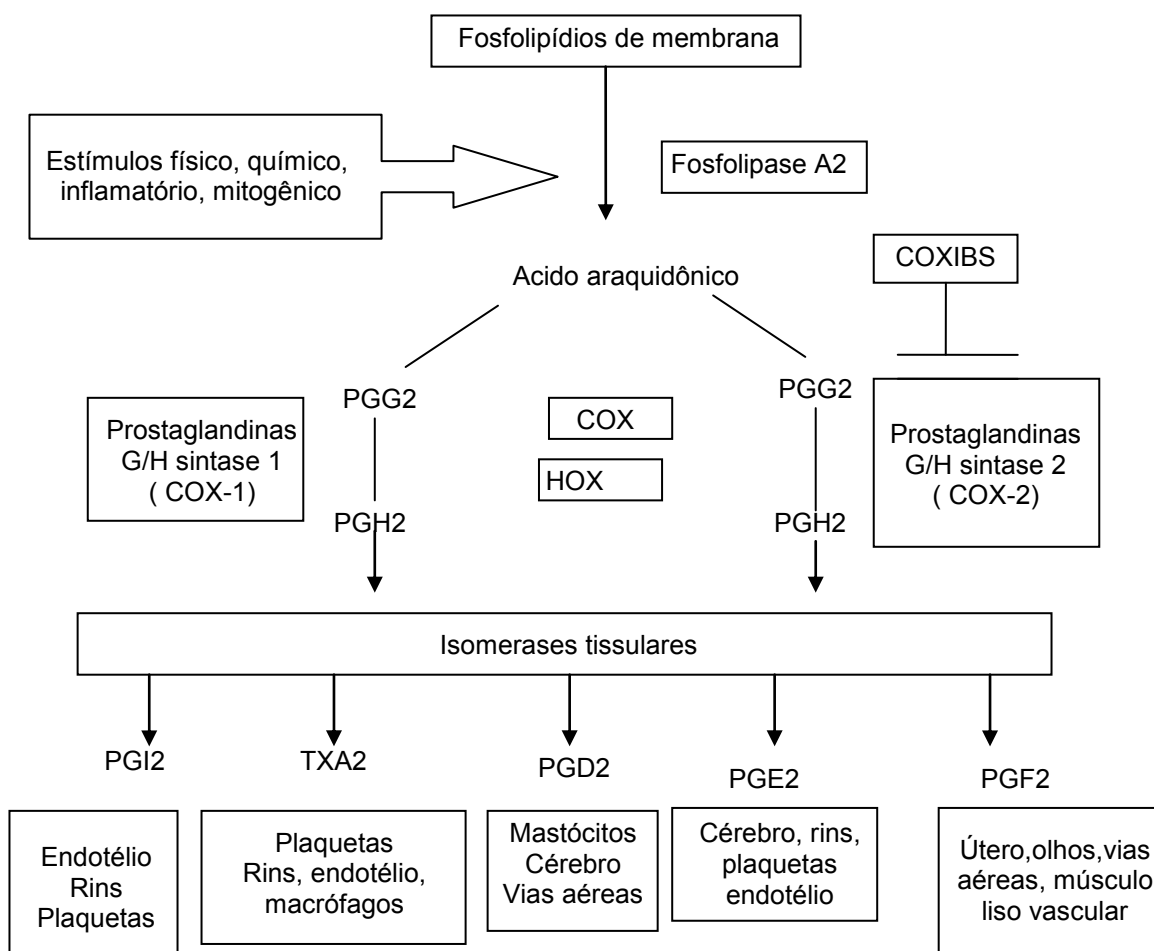


Figura 2 - Produção de eicosanóides (tromboxanos e prostaglandinas a partir do metabolismo do AA. Adaptada por Fitzgerald e Cols, citada por KUMMER e COELHO (2002).

Quadro 1 - Ações inflamatórias dos eicosanóides

Ação	Metabólito
Vasoconstrição	Tromboxano A ₂ , Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Vasodilatação	PGI ₂ , PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Aumento da permeabilidade vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxia, aderência leucocitária	Leucotrieno B ₄ , HETE , Prostaciclina

Fonte: Cotran e Kumar, 2006

1.2.2. Indutor da inflamação neurogênica

1.2.2.1. Capsaicina

A capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonanamida), é o ingrediente primário das pimentas vermelhas do gênero *Capsicum*, sendo bem conhecida por causar resposta inflamatória neurogênica aguda, com extravasamento de plasma, sensibilização dolorosa, tosse (INOUE et al., 1993).

Inoue et al (1993), reportaram em seus estudos que a capsaicina pode induzir a inflamação aguda quando aplicada em orelhas de camundongos e patas de ratos. Todavia, evidências diretas da participação dos mediadores da resposta inflamatória é necessário. O mecanismo de ação da capsaicina descrito por alguns autores, é comparado ao do ácido araquidônico, através da via do araquidonato e um possível envolvimento de neuropeptídeos no edema induzido pela capsaicina na orelha.

Com administração repetida de doses de capsaicina, observa-se como característica o estímulo seletivo de neurônios aferentes sensíveis à capsaicina, que contém neuropeptídeos como a substância P e o peptídeo do gene da calcitonina (GRP), peptídeo vasoativo intestinal (VIP), e

neuroquinina A. Os neuropeptídeos têm sido encontrados no fluido sinovial de pacientes com artrites reumatóides (INOUE et al., 1993).

A capsaicina é um alcalóide potente e estável, aparentemente não afetado pelo frio ou calor, o qual retém seu potencial original, a despeito do tempo, cozimento ou congelamento. Devido a capsaicina não possuir sabor, odor, ou cor, é um dos compostos mais “pungentes” (picantes) até agora conhecidos, detectado no palato (céu da boca) em diluições de 1 para 17 milhões. É ligeiramente solúvel em água, mas muito mais solúvel em álcoois, gorduras e óleos.

A sensação de calor criada pela capsaicina presente em pimentas e causada pela irritação de trigeminais, localizadas na boca, nariz e estômago, as quais são receptores para a dor. Estes neurônios sensitivos lançam substâncias P, um neurotransmissor químico que comunica ao cérebro sobre a dor ou inflamação na pele. Quando aplicada topicamente a pele, a capsaicina ativa liberação da substância P das fibras C, sendo este o início da sensação de queimação (<http://www.mstudents.com.br>).

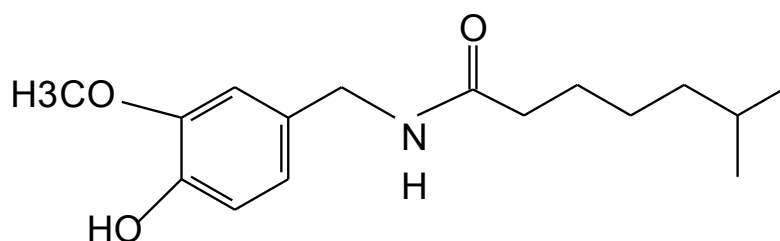


Figura 3 - Fórmula química da capsaicina (Fonte: <http://www.mstudents.com.br>).

A capsaicina é uma neurotoxina obtida de pigmentos picantes do gênero *Capsicum* (DE SÈZE et al., 1999; KIM et al., 2000). Sendo estudada em diversas anomalias devido a dor e também por causar irritação inicial, produz efeitos analgésicos em vários transtornos dolorosos. Este efeito da capsaicina na dor é mediado pela sua ação sobre os neurônios sensoriais com axônios amielínicos tipo C, que participam da transmissão da informação nociceptiva do sistema nervoso central e liberam distintos mediadores pró-inflamatórios que participam nas vias da dor.

A capsaicina ativa as fibras nervosas sensoriais através do canal iônico conhecido como receptor vanilóide 1 (CATERINA et al., 1997). Depois

da ativação do receptor vanilóide 1 (VR1), a capsaicina e outros compostos vanilóides desensibilizam os neurônios sensoriais, desenvolvendo estímulos refratários que causam dor (SZALLASI e BLUMBERG, 1999).

Doses neurotóxicas de capsaicina potencializam a formação de lesões gástricas através da degeneração dos nervos aferentes sensitivos à capsaicina. Os receptores vanilóides tem uma ação gastroprotetora a ação da capsaicina podendo ser receptor agonista ou antagonista (SZALLASI e BLUMBERG, 1999).

O Ruteno vermelho e a capsazepina têm função antagonista aos receptores vanilóides. Por outro lado a capsazepina liga-se à receptores vanilóides e competitivamente antagoniza o efeito da capsaicina. (SZALLASI e BLUMBERG, 1999).

1.3. Inflamação Aguda

A inflamação aguda é tipicamente e relativamente de curta duração (horas ou dias) e caracterizada por vasodilatação, de um exsudato com fluido rico em proteína (plasma) e por migração de células (primeiramente neutrófilos) para o local da injúria e vários casos ativação e coagulação da cascata (SPLETTSTOESSER e SCHUFF-WERNER, 2002 e CARRAWAY et. al., 2003). São três os maiores componentes da inflamação aguda: alterações do calibre vascular e fluxo, aumento de permeabilidade e migração de leucócitos. Possui como sinais cardeais a dor, calor, rubor e tumor.

A vasodilatação é um aspecto clássico da inflamação aguda e clinicamente caracterizada por vermelhidão e calor no local da injúria (VALLANCE E CHAN, 2001). Isso ocorre para facilitar a transferência dos mediadores solúveis e células inflamatórias para o local. Outro sinal primordial da inflamação é a formação do edema. O edema é causado pelo fluxo transvascular de fluido rico em proteína, advindo do compartimento intravascular dentro do interstício, sendo resultado da ação da histamina, bradicinina, leucotrienos, componentes do complemento, substância P e ativação do fator ativador de plaquetas / PAF (FRIELD HD et al., 1989).

A vasodilatação e exsudação do fluido são acompanhados pela marginação de leucócitos, adesão e migração. Neutrófilos são os primeiros e os leucócitos mais abundantes presentes no local da infecção ou inflamação (DOWNEY GP et al., 1993). O fenômeno de transmigração é dividido em etapas distintas: marginação, movimentação, adesão, diapedese e quimiotaxia. A marginação é o processo em que o neutrófilo se movimenta para a parte periférica do vaso sanguíneo (BLITX et al., 1985). Após marginação ocorre uma interação adesiva fraca entre os neutrófilos e as células vasculares endoteliais (PERRY e GRANGER , 1991).

A interação adesiva que permite aos leucócitos se moverem é facilitada pelas selectinas e seus ligantes. As selectinas são proteínas responsáveis pela adesão de leucócitos ao endotélio vascular na cascata precoce de eventos que levam ao processo de inflamação. A interação das selectinas com seus ligantes resulta num declínio dramático da velocidade dos neutrófilos, o que permite que as proteínas conhecidas como integrinas promovam ligamentos firmes dos neutrófilos com o endotélio. Três tipos de selectinas conhecidos foram denominados de acordo como tecido no qual elas foram identificadas: L-selectinas (responsáveis pelo endereçamento dos linfócitos para os linfonodos), E-selectinas são ativadas pelas citocinas inflamatórias, importante para a migração dos leucócitos; P-selectinas as quais são armazenadas em grânulos alfa das plaquetas e vesículas citoplasmáticas (LIEW, 2003).

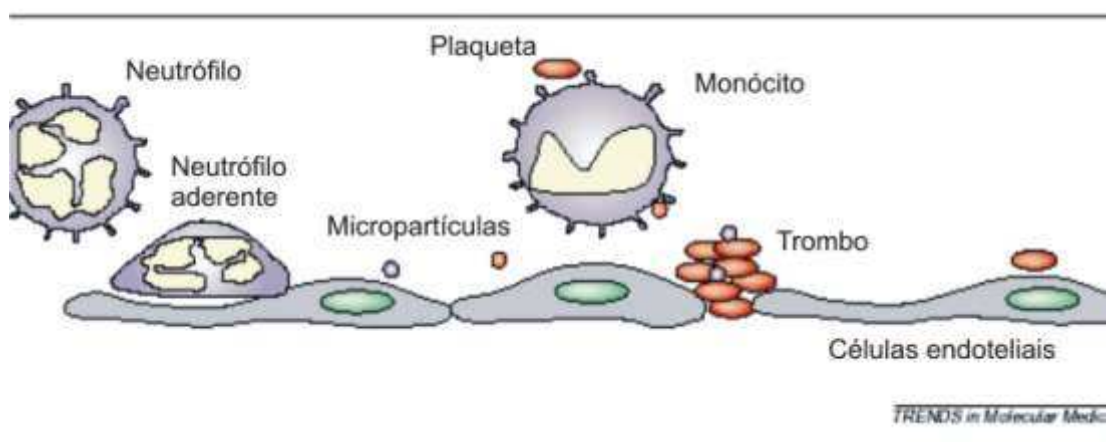


Figura 4 - Marginação dos neutrófilos (Sherwood e Toliver-Kinsky, 2004).

As integrinas são famílias de proteínas heterodiméricas que são formadas de alfa e beta subunidades (LIEW, 2003).

A inflamação aguda pode ter vários resultados como: a resolução completa, que é o resultado habitual quando a lesão é limitada ou breve, ou quando há pouca destruição de células parenquimatosas danificadas que podem se regenerar. Esta resolução envolve a neutralização ou decomposição espontânea dos mediadores químicos, com subsequente normalização da permeabilidade vascular, cessação da infiltração de leucócitos, morte (apoptose) de neutrófilos; e finalmente remoção do líquido do edema e proteína, leucócitos, agentes estranhos e restos necróticos do local. Outro resultado é a formação do abscesso, presente nas infecções por microorganismos piogênicos. Pode ocorrer a cura por substituição de tecido conjuntivo (fibrose). Não ocorrendo nenhum dos resultados citados acima, pode ocorrer a progressão da resposta tecidual para inflamação crônica. Um exemplo importante da inflamação crônica é a úlcera péptica do duodeno ou estômago. As úlceras pépticas podem persistir por meses ou anos, manifestando reações inflamatórias agudas e crônicas (ROBINS e COTRAN, 2006).

2. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA DA INFLAMAÇÃO

2.1. Histórico dos AINEs

O efeito medicinal da casca do salgueiro e de algumas outras plantas é conhecido há séculos por algumas culturas, sendo o seu ingrediente ativo um glicosídeo amargo conhecido como salicina, isolado pela primeira vez em sua forma pura por Leroux, em 1829, que também demonstrou seu efeito antipirético. A hidrólise da salicina produz glicose e álcool salicílico, o qual pode ser convertido em ácido salicílico, seja *in vivo* ou pela manipulação química. O salicilato de sódio foi usado pela primeira vez no tratamento da febre reumática e como antipirético em 1875 e a descoberta dos seus efeitos uricosúricos e da sua utilidade no tratamento da gota ocorreu logo depois (INSEL, 1996).

Dessa forma o químico Hoffman preparou o ácido acetilsalicílico, baseado num antigo e esquecido trabalho realizado por Gerhardt em 1853. Depois da demonstração dos seus efeitos antiinflamatórios, este composto foi introduzido na medicina em 1899 por Dreser, sob o nome de aspirina (INSEL, 1996).

Nos primeiros anos do século XX, os salicilatos sintéticos substituíram os compostos mais dispendiosos obtidos das fontes naturais, e os principais benefícios terapêuticos da aspirina estavam demonstrados. Mais tarde foram descobertos outros medicamentos que compartilhavam de algumas ou de todas essas ações, entre eles, apenas os derivados do para-aminofenol, que são usados atualmente. E nos últimos trinta anos, a começar pela indometacina, um grande número de outros agentes foi e está sendo introduzido na medicina de vários países (INSEL, 1996).

2.2. Mecanismo de Ação dos AINEs Convencionais

Segundo VANE (1971), até esta época não foi possível estabelecer qualquer relação convincente quanto aos efeitos antiinflamatórios, antipiréticos e analgésicos. Nessa época havia evidência de que as

prostaglandinas participavam da patogenia da inflamação e febre e isto reforçou a hipótese de que a inibição da biossíntese destes autacóides poderia explicar algumas ações clínicas desses medicamentos (HIGGS, G.A. et al., 1983).

A descoberta por Vane, Smith e Willis, em 1971, de que o ácido acetil salicílico e medicamentos semelhantes, inibiam a biossíntese das prostaglandinas, esclareceu o mecanismo de ação desses fármacos e foi um recurso essencial para a investigação do papel desses autacóides (do grego: autos (próprio) e akos (substância medicinal ou remédio) (VANE, 1971).

Kore (1990), relata que os AINEs inibem a enzima ciclooxigenase, bloqueando a produção das prostaglandinas. As prostaglandinas são substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inativação de isoenzimas denominadas ciclooxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). A primeira, presente em sítios gástricos e renais, seria responsável pela síntese de prostaglandinas que ali exercem proteção tecidual. A segunda surge nos locais de inflamação. A inibição de COX-1 por AINEs convencionais acarretaria alguns dos efeitos adversos, a gastropatia e a nefropatia.

Os inibidores seletivos de COX-2 (meloxicam, nimesulida, etodolaco, celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe), potencialmente representariam vantagem em relação aos AINEs não seletivos, pois permaneceria a eficácia antiinflamatória, sem o aparecimento dos efeitos adversos conseqüentes à inibição enzimática não seletiva (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004).

Existem alguns AINEs que atuam inibindo a enzima fosfodiesterase no interior de leucócitos, provocando aumento do AMPc intracelular que irá atuar como estabilizador de membranas lisossomais e impedindo a liberação de enzimas potencializadoras do processo inflamatório (KORE, 1990).

Os antiinflamatórios não esteroidais são classificados como analgésicos suaves, esta classificação no entanto não está correta, pois, para avaliar a eficácia de um analgésico, é necessário levar em consideração o tipo e a intensidade da dor (SMITH, 1992).

2.3. Classificação dos AINEs convencionais

Os fármacos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios não esteroidais, são classificados baseado nos grupos químicos (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação dos AINEs convencionais

Classificação	Medicamentos
a) Derivados do ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sódio, trissalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalícico, sulfasalazina, olsalaziina.
b) Derivados do para-aminofenol	Acetaminofeno
c) Ácido indol e indeno acético	Indometacina, sulindaco, etodolaco
d) Ácidos heteroaril acéticos	Tolmetina, diclofenaco, cetorolaco
e) Ácidos arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
f) Ácidos antranílicos (fenamatos)	Ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico
g) Ácidos enólicos	Oxicams (piroxicam, tenoxicam) Pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentatrazona)
h) <i>Alcanonas</i>	Nabumetona

Fonte: (Modificado de INSEL, 1996)

Os antiinflamatórios não esteroidais, apesar de apresentarem estrutura química com grupos bem heterogêneos, seus mecanismos de ação e seus efeitos colaterais são produzidos de maneira bastante similar. Outro modo de ação seria pela competição com as prostaglandinas já sintetizadas pelos seus receptores (COSTA, 2000).

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteroidais, estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica. Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como analgesia, antiinflamação, antipirese, profilaxia contra doenças cardiovasculares e trombóticas (KUMMER e COELHO, 2002).

Os AINEs são medicamentos para tratamentos sintomáticos inespecíficos inflamatórios. Seu uso é muito difundido pelo mundo e continua a crescer. Em 1995, sua comercialização alcançava a cifra de 2,2 bilhões de dólares, com 73 milhões de prescrições anuais em todo o mundo.

2.4. Efeitos Colaterais do Tratamento com AINEs

Os AINEs, além de possuírem várias atividades terapêuticas em comum, também apresentam vários efeitos colaterais indesejáveis, como citado no quadro 3.

Quadro 3 - Efeitos colaterais dos AINEs

Efeitos colaterais comuns aos AINEs
<ul style="list-style-type: none">• <i>ulceração e intolerância gastrintestinais</i>• <i>bloqueio da agregação plaquetária (inibição da síntese dos tromboxanos);</i>• <i>inibição da motilidade uterina (prolongamento da gestação);</i>• <i>inibição da função renal mediada pelas prostaglandinas;</i>• <i>reações de hipersensibilidade.</i>

De todos os efeitos colaterais citados acima o mais comum, quanto às ocorrências, é a tendência a produzir ulceração gástrica e intestinal, que em alguns casos podem vir acompanhados por anemia secundária e sangramento (SANDLER, 1989).

SANDLER (1989), observou que provavelmente dependem do bloqueio da síntese de prostaglandinas endógenas, incluem distúrbios da função plaquetária, prolongamento da gestação ou parto espontâneo e alterações da função renal, devendo-se principalmente aos abusos nas misturas analgésicas.

2.5. Indometacina

A indometacina é um antiinflamatório não esteroideal (AINEs), derivado do ácido indol-acético. O seu mecanismo de ação abrange a

inibição da síntese de todas as prostaglandinas, por bloqueio reversível da via mediada pelas cicloxigenases (RAMA et al., 2005).

Muitos compostos sólidos existem em diversas formas cristalinas modificadas denominadas polimorfos. São compostos cristalinos com a mesma estrutura molecular, que têm arranjo diferente das moléculas, apresentam a mesma composição química, podem ter diferentes temperaturas de fusão, densidade, solubilidade, estabilidade química e física, velocidade de dissolução e biodisponibilidade. O polimorfismo da indometacina tem sido muito investigado nos últimos anos. Foram primeiros descritos três formas polimórficas α (Forma I), β , e γ (Formas II), tendo posteriormente sido identificados outros polimorfos Forma III e IV entre outras, não havendo, contudo, consenso quanto à existência de todos os polimorfos descritos (RAMA et al., 2005).

As tentativas para aumentar a solubilidade da indometacina através da elevação do pH para valores alcalinos têm sido infrutíferas, pois pode ocorrer decomposição por hidrólise (RAMA et al., 2005).

2.5.1. Toxicidade gastrointestinal da indometacina

Existem duas características fundamentais que determinam a ulcerogenicidade dos AINEs como a cinética de absorção gastrointestinal dos fármacos e o fato de exibirem ataque múltiplo a alguns ou a todos os mecanismos de defesa da mucosa. O grau de ulcerogenicidade depende destes mecanismos de defesa da mucosa celular ou dos processos bioquímicos afetados e da potência dos fármacos nesse processo (SOMASUNDARAM et al., 1997).

A indometacina, sendo um AINE, tem a capacidade de induzir toxicidade gastrointestinal. O mecanismo responsável pela ulceração induzida pela indometacina ainda não é claro, contudo várias têm sido as explicações propostas.

Uma das propostas seria a inibição das cicloxigenases nas células da mucosa, causando redução das prostaglandinas vasodilatadoras (PGE2 e PGI2) e induzindo o ácido araquidônico a produzir, por outro lado, através da via da lipoxigenase, excesso de leucotrienos (LCT4 e LTD4), que são

potentes vasoconstritores e, por outro lado, a gerar radicais peróxido livres, resultantes da clivagem peroxidativa de ácidos hidroxieicosatetranoicos (RAMA et al., 2005).

O comportamento farmacocinético da indometacina possibilita a existência de três vias possíveis pelas quais pode entrar em contato com a mucosa do trato gastrointestinal (TGI) (MAHMUD et al., 1998; SOMASUNDARAM et al., 1997):

- Fase tópica: após a ingestão ao nível gástrico e durante a absorção no intestino delgado e intestino grosso;
- Via sistêmica: ocorre à medida que o fármaco entra no compartimento vascular e se distribui pelo organismo, podendo atingir as células apicais da mucosa gástrica;
- Excreção através da vesícula biliar: torna a expor o intestino delgado e o estômago a uma fase de contato, por refluxo do conteúdo duodenal (SOMASUNDARAM et al., 1997).

3. JUSTIFICATIVA

A procura por constituintes bioativos de plantas superiores apresenta como possibilidade a descoberta de medicamentos que atuam em processos inflamatórios. O uso de extratos padronizados ou fitoterápicos de comprovada ação poderia beneficiar a população e ao mesmo tempo que proporcionar a descoberta de novos fármacos de interesse terapêutico, sendo estes fitoterápicos ou associações. E considerando-se que até o momento nenhuma pesquisa tinha sido realizada com estes produtos afim de testar a ação antiinflamatória e antiulcerativa, o que tornou-se a nossa maior justificativa para a realização deste trabalho.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMANN, R.; SCHULIGOI, R.; LANZ, I.; DONNERER, J. Histamine-induced edema in the rat paw – effect of capsaicin denervation and a CGRP receptor antagonist. **European Journal of Pharmacology**. V. 279, p. 227-231, 1995.

BLIXT, A.; JONSSON, P.; BRAIDE, M.; BAGGE, U. Microscopic studies on the influence of erythrocyte concentration on the post-junctional radial distribution of leukocytes at small venular junctions. **International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental**, v. 4, p. 141-156, 1985.

CARRAWAY, M. S.; WELTY-WOLF, K. E.; MILLER, D. L. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. **American Journal of respiratory and Critical Care Medicine**. V.167, p. 1200-1209, 2003.

CATERINA, M. J.; SCUMACKER, M. A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T. A.; LEVINE, J. D.; JULIEN, D. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. **Nature**, v. 389, p. 816-824, 1997.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Patologia Estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro. **Guanabara Koogan**, p.508-708.

COSTA, P. R. S. Efeito protetor do omeprazol e do sucralfato em úlcera gástrica induzida por flunixin meglumine em cães. **Tese dissertação Mestrado**. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2000.

DAVIE, E. W.; FUSIKAWA, K. E.; KISIEL, W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance and regulation. **Perspectives in Biochemistry**, v.30, p. 1363-10370, 1991.

DOWNEY, G. P.; WORTHEN, G. S.; HENSON, P. M.; HYDE, D. M. Neutrophil sequestration and migration in localized pulmonary inflammation. Capillary localization and migration across the interalveolar septum. **American Review of Respiratory Disease**. v.147, p. 168-176, 1993.

FANG, Y.; CHEN, Y.; GE, S. The role of PMN CD11b/CD18 on the increasing PMN adhesion to endothelial cells induced by severe burn injury. **Zhonghua Wai Ke Za Zhi**, v.35, p. 504-506, 1997.

FRIEDL, H. D.; TILL, G. O.; TRENTZ, O.; WARD, P. A. Roles of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin. **American Journal of Pathology**, v. 135, p. 203-217, 1989.

INOUE, H.; NAGATA, N.; KOSHIHARA, Y. Profile of capsaicin-induced mouse ear oedema as neurogenic inflammatory model: comparison with arachidonic acid-induced ear oedema. **Br. J. Pharmacol.**,v.110, p. 1664-1620, 1993.

INSEL, P. A.; Fármacos analgésicos-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da dor. In: Goodman, L.S.; GILVAN, A.; HARMAN, et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9ªed. Rio de Janeiro, 1996, p. 450-580-ISBN-970-10-1161-9.

KIM, A. H.; DIMITRIU, I. D.; HOLLAND, M. C.; MASTELLOS, D.; MULLER, Y. M.; ALTMAN, J. D.; KATSKIS, P. D. Complement C5a receptor is essential for the optimal generation of antiviral CD8+ T cell responses. **Journal Immunol.** V. 15, p.173, 2004.

KINMUN, S.; HE, L.; QIAN, T.; LEMASTERS, J. J. Roles of the mitochondrial permeability transition in apoptotic and necrotic death after ischemic reperfusion injury to hepatocytes. **Current Molecular Medicine**, Hilverson, v.3, p. 527-535, 2003.

KORE, A. M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Veterinary clinics of North America- Small Animal Practice**, v.20, n.2, p. 419-430, 1990.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. Antiinflamatórios não esteroídes da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. **Rev. Bras. Anestesiol.** V.52, p. 498-512, 2002.

LEVI, M.; TEM CATE, H.; VANDERPOOL, T. Endothelium interface between coagulation and inflammation. **Crit. Care. Méd.**, v.30, p. 220-224, 2002.

LEVI, M. Cell. Surface-targeted anticoagulation in systemic infection and inflammation. **Blood.** v.104, p. 1231-1232, 2004.

LIEW, F. Y. The role of innate cytokines in inflammatory response. **Immunology letters.**, v.85, p. 131-134, 2003.

MAHMUD, T.; RAF, S. S.; SCOTT, D. L.; WRIGGLESWORTH, J. M.; BJARNASON, I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. **Arthritis & Rheumatism**, New York, v.39, n12, p.1998-2003, 1996.

MAJNO, G.; PALADE, G. E. Studies on inflammation. I. the effect of study of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. **J. Biophys. Cytol.**, v.11, p. 571-605, 1967.

PERRY, M. A. e GRANGER, D. N. Role of CD 11 / CD18 in shear rate-dependent leukocyte-endothelial cell interactions in cat mesenteric venules. **Journal of Clinical Investigation.** v. 87, p. 1798-1804, 1991.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUZA, A.; CARAMONA, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil-β-ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v 41, 3, 2005.

SANDLER, D. P. Analgesic use and chronic renal disease. **N. England. J. Méd.** 320, p. 1238-43, 1989.

SHERWOOD, R. E.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanism of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v.18, n.3.p. 385-405, 2004.

SMITH, W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. **Am. J. Physiol.** 268, p. 181-191, 1992.

SONASUNDARAN, S.; RAFI, S.; HAYLLAR, J.; SIGTHORSSON, G.; JACOB, M.; PRICE, A. B.; MACPHERSON, A.; MAHMUD, T.; SCOTT, D.; WRIGGLESWORTH, J. M.; BJARNASON, I. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. **Gut**, London, v.41, n.3, p. 344-353, 1997.

SPLETTSTOESSER, W. D. e WERNER, P. Oxidative stress in phagocytes - the enemy within. **Microscopy Research and Technique.**, v.57, p. 441, 445, 2002.

SZALLASI, A. e BLUMBERG, P. M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. **Pharmacol. Rev**, v. 51, p. 159-211, 1999.

VALLANCE, P. e CHAN, N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. **Heart. Br. Cardiac. Society**, v.85, p. 342-350, 2001.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drug. **Nature**, 231-235, 1971.

VASCONCELOS, A. C. **Patologia Geral em Hipertexto**. Universidade Federal de Minas Gerais. 2000.

WANNMACHER, L. e BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Uso Racional de Medicamentos**. Brasília, v.1, n.1, 2004.

CAPÍTULO 1

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIEDEMATOGÊNICA DO MEDICAMENTO KRAFTOL E DO FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA EM RATOS WISTAR

1. INTRODUÇÃO

1.1. Consumo de Fitoterápicos

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependiam de plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (JUNIOR et al., 2005).

Atualmente, observa-se um crescimento na utilização de fitoterápicos pela população brasileira. Vários fatores poderiam explicar o aumento do uso desses medicamentos, como os avanços ocorridos na área científica que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente como seguros e eficazes, como também a procura pela população por terapias menos agressivas (RIBEIRO et al., 2005).

De acordo com a legislação em vigor no país, compreende-se por fitoterápicos “aquele medicamento obtido empregando-se exclusivamente

matérias-primas vegetais. É caracterizado pelo reconhecimento da eficácia e dos riscos do seu uso, assim como reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sendo que a sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3” (Brasil, 2004 a).

A partir de fevereiro de 2000, com a publicação da RDC 17 (Brasil, 2000), a indústria farmacêutica passou a ter novas normas para o registro de fitoterápicos no Brasil. Dessa forma, o mercado nacional teve que se adequar às novas regras, de forma a garantir a qualidade, eficácia e segurança destes medicamentos. Em Março de 2004, esta Resolução foi revogada pela publicação de uma nova Resolução, a RDC 48 (BRASIL, 2004a), mas não houve alteração quanto ao critério de registro de fitoterápicos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reconhece dentro daqueles fitoterápicos com maior número de estudos científicos, uma lista de drogas vegetais que têm a permissão de obter o registro simplificado pela indústria (Brasil, 2004 a), não havendo a necessidade de validar as indicações terapêuticas e a segurança de uso. São 34 espécies relatadas nesta lista, sendo a maioria em se tratando de plantas exóticas, ou seja, aquelas que não medram espontaneamente no Brasil, sendo originárias de outros país, sobretudo da Europa e América do Norte, onde as espécies vegetais locais são alvos de maior investigação científica.

Segundo Junior et al., (2005), nos Estados Unidos e na Europa há mais controle no registro e na comercialização dos produtos obtidos de plantas, pois as normas para certificação e controle de qualidade de preparações vegetais são mais rígidos.

Pesquisa realizada nos Estados Unidos em 1997 mostrou que 42% da população haviam feito uso de plantas medicinais, pelo menos uma vez no ano de 1996, em tratamentos médicos alternativos. Sendo este percentual cerca de 33,8% maior em relação ao ano de 1990, quando a mesma pesquisa foi realizada (JUNIOR et al., 2005).

Na Alemanha, onde se consome metade dos extratos vegetais comercializados em todo a Europa (cerca de US\$ 3,5 bilhões do total de US\$ 7 bilhões, ou US\$ 42,90 *per capita*, em valores de 1997), plantas

medicinais são utilizadas pela população para tratar resfriados (66%), gripe (38%), doenças do trato digestivo ou intestinal (25%), dores de cabeça (25%), insônia (25%), úlcera estomacal (36%), nervosismo (21%), bronquite (15%), doenças de pele (15%), fadiga e exaustão (12%). Durante o ano de 1997 mais de 1,5 milhão de pessoas utilizaram ervas medicinais juntamente com o tratamento alopático. Há entre 600 a 700 ervas utilizadas terapêuticamente, “sozinhas” ou em combinação com outras ervas, vendidas em farmácias, drogarias, mercados e lojas especializadas em produtos naturais na Alemanha (JUNIOR et al., 2005).

1.2. Medicamento Kraftol e Associações

O medicamento Kraftol utilizado nos experimentos foi fornecido pelo laboratório PROFARB Ltda (fabricado em 12/2005 com validade até 12/2008), com registro no Ministério da Saúde sob número 104340031001-4.

As informações abaixo foram retiradas da bula do medicamento Kraftol, produzido pela empresa PROFARB Ltda.

Composição quali-quantitativa do medicamento:

Iodo -----	8 mg
Ácido Tânico -----	32 mg
Formato de Sódio -----	100 mg
Glicerofosfato de Cálcio -----	150 mg
Iodeto de Potássio -----	1 mg
Extrato de Fluido de <i>Cinchona calisaya</i> (Quina Amarela) -----	0,3 ml
Extrato Fluido de <i>Cola acuminata</i> (Noz- de- Cola) -----	0,3 ml
Extrato Fluido de <i>Paullinia cupana</i> (Guaraná) -----	0,3 ml
Veículo: sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada.	

O Kraftol apresenta em sua fórmula a solução iodotânica, formada pelo ácido tânico, o iodo metálico e o iodeto de potássio. O ácido tânico apresenta uma substância fenólica- o tanino. As atividades farmacológicas dos taninos são devidas a complexação com íons metálicos, atividade

antioxidante e seqüestradora de radicais livres e a habilidade de complexar com outras moléculas incluindo macromoléculas tais como proteínas e polissacarídeos. Testes *in vitro* mostraram que os taninos inibiram a glucosiltransferase, que é produzida pelos *Streptococcus mutans* e *S. sobrinus*, encontrados na cavidade bucal do homem. O efeito da inativação desta enzima pelos taninos bloqueia a formação da placa dental e de inflamações na região bucal e garganta.

Iodeto de potássio age como expectorante útil para liquefazer secreções brônquicas. O iodo é fundamental à formação da tiroxina que por sua vez, é essencial, à manutenção da taxa normal de metabolismo de todas as células.

O glicerofosfato de cálcio contribui para a formação do tecido ósseo com a presença do cálcio, impedindo a saída da hemoglobina das hemácias e na coagulabilidade do sangue. Sob forma de glicerofosfato, libera ainda o grupo fosfato. Isto é um fator importante na funcionalidade do cérebro e do sistema nervoso.

Já o formato de sódio além de possuir uma ação tônica muscular, retarda a fadiga e aumenta a energia contráctil do coração.

As espécies, *Paullinia cupana* (guaraná), e a *Cola acuminata* (noz-de-cola) apresentam teores de cafeína e teobromina que atuam sobre o sistema nervoso central como estimulante e revigorantes.

A *Cinchona calisaya* (quina amarela) apresenta o alcalóide quinino, de sabor amargo, pouco adstringente, que desperta o apetite. Age como eupético e tônico para os nervos.

O Kraftol é medicamento indicado para o tratamento das convalescenças e nos estados de desnutrição; amidalites, faringites, adenopatias e inapetência da mulher grávida. Possui como contra-indicações para pacientes com hipotireoidismo, por conter iodo em sua fórmula. Para pacientes com idiosincrasia ao iodo, também é contra-indicado. Apresenta como reações adversas: sabor metálico da saliva, vômito, dores abdominais, diarréia e irritação gastrintestinal.

1.3. Ações Farmacológicas dos Flavonóides nos Processos Antiinflamatórios

Os flavonóides são compostos contendo unidades C_6 , C_3 e C_6 e fazem parte do metabolismo secundário de plantas. São encontrados em leguminosas, frutas, flores, folhas. Por técnicas fitoquímicas, utilizando HPLC como equipamento, podem ser obtidos e separados em suas diferentes fórmulas (SILVA et al., 2002).

Mais de 6000 flavonóides são descritos e classificados em categorias como flavonóis, flavonas, catequinas, flavononas, antocianidinas e isoflavonas, com grande variedade de efeitos biológicos, como anti-neoplásico, antiinflamatório, hepatoprotetor, anti-hipertensivo e anti-plaquetário, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Silva et al (2002) e Ballester et al., (2006), verificaram que os flavonóides atuam sobre os grupos hidroxilas, devido sua capacidade de doador hidrogênio.

Segundo LIU et al (2005), os flavonóides são compostos polifenólicos encontrados em vários alimentos de origem vegetal. Tem-se estimado que os humanos consomem em torno de 1 grama desses compostos diariamente (LIMA et al, 2003). A figura 1 mostra as estruturas químicas gerais de alguns grupos distintos de flavonóides.

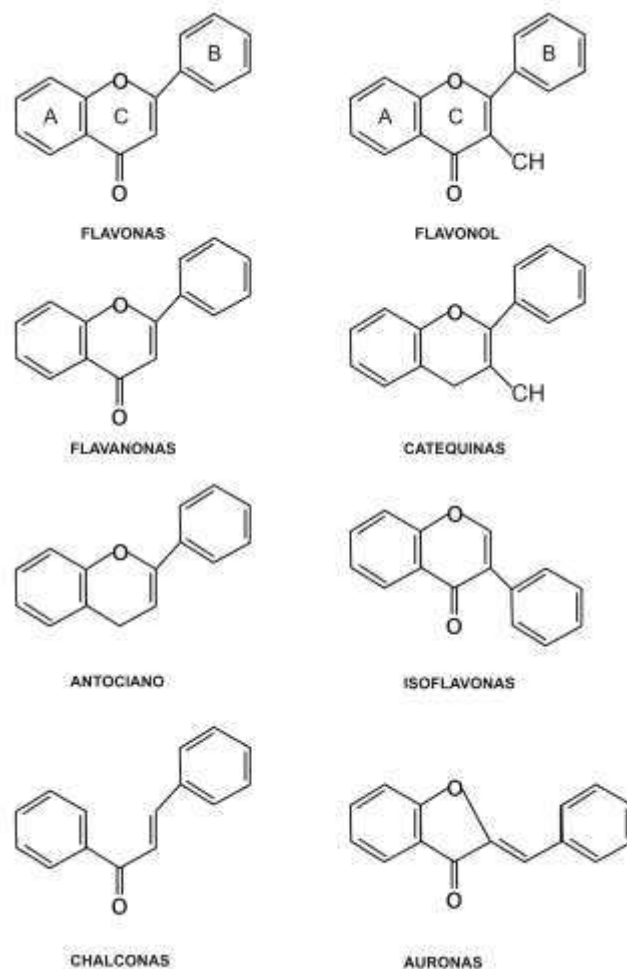


Figura 1 - Estruturas químicas gerais de grupos distintos de flavonóides

Flavonóides são os maiores componentes funcionais de plantas medicinais para uso médico. A clínica atual indica o uso de flavonóides puros para o tratamento de muitas doenças, devido às suas habilidades comprovadas de inibirem enzimas específicas, estimularem alguns hormônios e neurotransmissores e seqüestrarem radicais livres (HAVSTEEN, 2002). Flavonóides também tem efeito considerável como agente gastroprotetor, mas esses compostos são pouco estudados em humanos (ZAYACHKIVSKA et al, 2005). Eles são capazes de proteger a mucosa gástrica de substâncias necrotizantes e podem ser úteis na terapia de ulcerações gástricas agudas e crônicas (ZAYACHKIVSKA et al, 2005).

SAIJA et al (1998), relataram a influência de diferentes promotores de permeabilização na pele in vitro e in vivo, verificando a influência de flavonóides e seus efeitos fotoprotetores. Nesta pesquisa, foram utilizados

voluntários humanos em que se testou o flavonóide naringenina e a hesperetina com ação contra danos provocados na pele pela radiação UVB. Observou-se ainda que, os flavonóides adicionados ao limoneno e lecitina tiveram uma potencialização deste efeito.

BONINA et al (1996), relataram o efeito fotoprotetor de flavonóides quercetina, hesperetina e naringenina em aplicações tópicas e sugeriram o seu emprego como agentes protetores em certas desordens na pele causadas radiação solar.

O flavonóide baicaleína extraído de *Scutellaria baicalensis*, é um composto purificado e tem apresentado também efeito antiinflamatório. Ele inibe a ligação de um número de quimoquinas aos leucócitos humanos ou células transfectadas para expressar os receptores específicos de quimoquinas. Estas são uma família de proteínas estruturalmente relacionadas, caracterizadas por sua habilidade de induzir a migração dos leucócitos através da ativação de 7-transmembrana, receptores acoplados de proteína G na superfície da célula. No processo inflamatório quem participa deste fenômeno são glóbulos brancos como os linfócitos, os macrófagos, as células endoteliais, diversas células do tecido conjuntivo, e a parede dos vasos que secretam PGE₂ e PGE_{2α} que irão fixar-se sobre os receptores específicos levados por células próximas e ativam as reações deste últimos. As prostaglandinas aumentam a permeabilidade vascular, o que provoca o edema e o inchaço das regiões inflamadas. Elas produzem também a dor e ativam os fenômenos de degradação tissular. Determinam a lipólise e a mobilização do cálcio ósseo (BOREL, 1998).

Muitas evidências na literatura comprovam o papel benéfico da quercetina (Que-3,3',4',5,7-tetrasulfato). Recentemente, vários estudos demonstraram o efeito antiinflamatório da quercetina (LIU, et al, 2005).

MOTILVA et al (1994), determinaram o efeito citoprotetor da naringenina e o envolvimento das prostaglandinas endógenas nas lesões gástricas, induzidas por etanol, e o envolvimento de prostaglandinas com tais lesões.

Diversos extratos de plantas têm sido pesquisados como antioxidante em tratamento da úlcera péptica. Flores frescas de *Spartium junceum* L. (Fabaceae) são utilizadas no tratamento de úlceras pépticas na

medicina. Esta pesquisa realizada por YESILADA et al. (2000), mostraram que estas flores contém flavonóides glicosilados e suas estruturas após separação por HPLC foram elucidadas pelas técnicas usuais de identificação de estrutura. Os compostos isolados foram : 3- β -glicosil quercetina, 4' - β -glicosil luteolina, 3,4'-glicosilquercetina, 3- β -glicosilazaleatina (3- β -glicosil-5-metileter quercetina), 4'- β -glicosil quercetina.

MACIEL et al (2000), relataram efeitos de flavonóides e terpenos com ação antiulcerativa. Os flavonóides Kamferol 3,4,1,7-trimetil éter e o diterpeno (cajucarinolídeo) foram isolados de folhas de *Croton cajucara*. Os compostos testados foram capazes de inibir a rota histaminérgica de secreção ácida.

CASA et al (2000), relataram também efeitos de flavonóides rutina com atividade antioxidante e protetora de lesões gástricas.

As plantas medicinais bolivianas com ação citoprotetora gástrica, também foram testadas: *Baccharis genistelloides* Pers, *Baccharis rubricaulis* Rusby, *Franseria artemisioides* Willd; *Phzoradendron carssifolium*, *Runex obtusifoliu* L.; *Plantago australis* Lam, *Satureja boliviana*. Os extratos destas plantas foram testados em ratos, mostrando possuir ação antiulcerativa e antiinflamatória e estes efeitos foram atribuídos aos flavonóides, taninos, saponinas presentes nestas plantas. Resultados preliminares têm sugerido uma atividade antiulcerativa significativa com a maioria das plantas testadas (plantas medicinais Bolivianas). De acordo com os resultados obtidos, o maior efeito da atividade de citoproteção, foi atribuída ao extrato aquoso de *P. crassifolium* (90%), *F. artemisioides* (90%). extrato hexânico de *Baccharis rubricaulis* (85,7%) e ao extrato de diclorometano da *F. artemisioides* (85,7%), quando comparados com atropina, usada como droga de referência (85,7%).

Extratos de plantas bolivianas principalmente extratos aquosos de *Phoradendron crassifolium*, *Fansenia artemisioides* (90%) exerceram atividade citoprotetora comparável à atropina (droga referência), em ratos com úlcera induzidas por etanol. A análise dos constituintes químicos dos extratos estudados revelaram a presença de taninos, saponinas, flavonóides e cumarinas. Dados da literatura indicaram que os compostos fenólicos

principalmente flavonóides e taninos seriam os responsáveis pelos efeitos gastroprotetores.

Efeitos de flavonóides com ação gastroprotetora e antiinflamatória são relatados por ALARCON de la Lastra, 1992; GALVEZ et al, 1997; MARTIN, et al, 1988.

LEWIS e SHAW (2001), demonstraram em seus estudos que a leucocianidina, um flavonóide natural e análogos sintéticos têm função gastroprotetora, aumentando a secreção de muco em ratos Wistar machos com erosões gástricas.

SINGH et al (2000), relataram atividades farmacológicas de extratos de folhas de *Abies pindrow*. Estes apresentaram ação antiulcerativa e ofereceram bronquioproteção à liberação de histaminas. Os resultados obtidos mostraram que os flavonóides presentes nestas plantas, foram os responsáveis pela proteção de células do estômago, efeitos estes que foram superiores aos da ranitidina (medicamento anti-histamínico).

WADSWORTH et al (2001), relataram efeitos de quercetina extraída de *Ginko biloba*, inibindo a regulação pós-transcrição do fator alfa de necrose tumoral. Esta pesquisa mostrou ainda que, este flavonóide diminuiu a fosforilação de proteínas. A ativação mitogênica de proteínas quinases e fator de transcrição redox, fator nuclear beta-KB e o ativador de proteína são chaves na transdução de rotas que mediam a indução do fator alfa de necrose tumoral. Esta pesquisa pode favorecer os efeitos destes compostos como anticarcinogênicos em estômagos. A ação de flavonóides presentes nas plantas do fitoterápico como anticarcinogênico vem sendo apresentadas na literatura.

IZZO et al (1994), relataram efeitos dos flavonóides quercetina, rutina, Kaempherol, naringenina, flavona, administrados por via intraperitoneal, nas dose de 25 a 100 mg/Kg inibindo danos na mucosa gástrica. Os flavonóides testados inibiram o fator de ativação plaquetário, sugerindo assim um efeito protetor destas substâncias, que podem mediar os fatores de ativação plaquetários.

Outros pesquisadores sugerem que um dos mecanismos de ação dos flavonóides seria a inibição da atividade da enzima histidina descarboxilase, que reduz a formação de histamina na mucosa gástrica,

substância esta que estimula diretamente as células parietais e o pepsinogênio responsáveis pela secreção de ácido clorídrico e pepsina respectivamente (HAYES e FOREMAN, 1987). Além disso investigações bioquímicas dos mecanismos de ação flavonóides, têm mostrado que esses compostos inibem uma ampla variedade de sistemas enzimáticos (SILVA et al, 2002).

Os flavonóides também estimulam a síntese de prostaglandinas (PGE2) presente na parede do estômago, substâncias endógenas que possuem propriedades citoprotetoras, favorecendo a formação de muco, secreção de bicarbonato e aumento do fluxo da microcirculação da mucosa (ITO et al., 1984; LEWIS e SHAW, 2001; KONTUREK et al., 1986; MORONEY et al., 1988; TAKEUCHI e OKABE, 1983).

1.4. Flavonóide Ipriflavona

As isoflavonas representam uma classe de compostos químicos conhecidos como fitoestrógenos encontrados nos grão de soja e produtos derivados. Ligados ou não com moléculas de açúcar. Dois tipos principais de isoflavonas de soja são a genisteína e a daidzeína, ou suas respectivas formas com glicosídeos, a genistina e daidzina (FERRARI e DEMIATE, 2001; MESSINA et al., 2006). A isoflavona é um grupo grande de fenóis heterocíclicos com estrutura química semelhante ao estradiol. São amplamente distribuídas nas plantas principalmente as fabáceas (FANTI et al., 1999c). A figura 2 abaixo representa a estrutura química de compostos coumestrol, genisteína, daidzeína, e seus derivados sintéticos stilbestrol e ipriflavona (GENNARI, 1997).

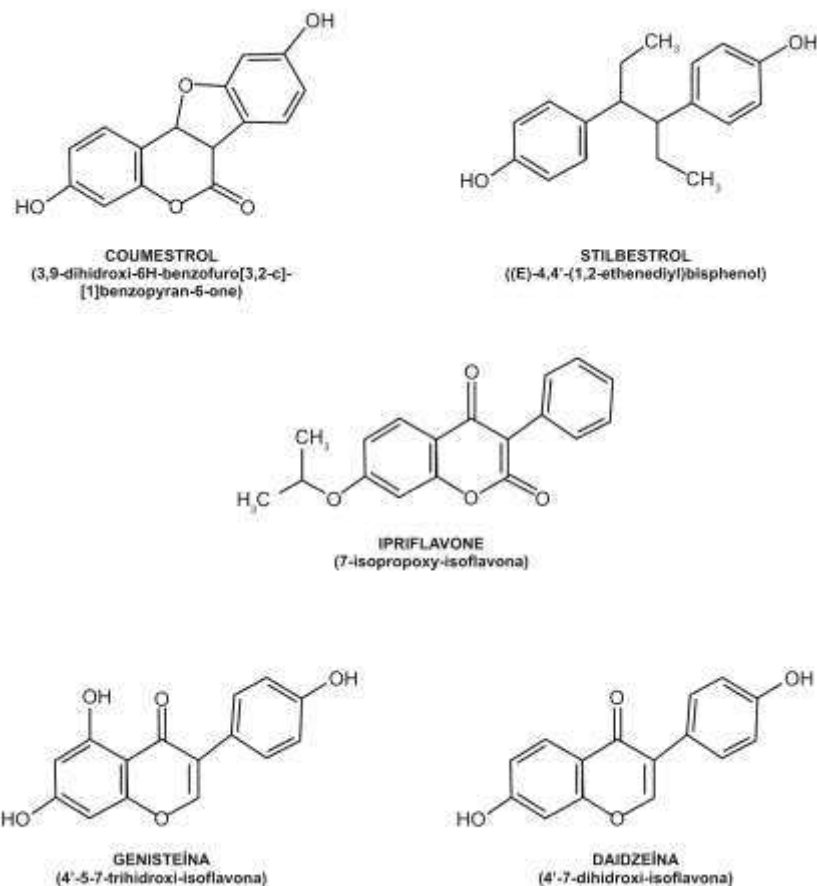


Figura 2 - Estrutura química dos compostos coumestrol, stilbestrol, ipriflavona, genisteína e daidzeína (KIM e LEE, 2002).

A ipriflavona (IP), 7-isopropoxiisoflavona, é uma isoflavona sintetizada da isoflavona da soja, daidzeína. Grandes são as promessas de prevenção e tratamento da osteoporose e doenças metabólicas do osso. A ipriflavona foi descoberta em 1930, mas só recentemente foi abraçada pela comunidade médica deste país. Mais de 150 estudos de segurança e efetividade no animal e no humano foram realizados na Itália, Hungria, e Japão.

A IP é metabolizada principalmente no fígado, por oxidação do grupo isopropil ou hidroxilação do anel β seguido por glucuronidação e sulfatação, e excretada na urina. O alimento parece aumentar a sua absorção. Quando administrado em homens voluntários saudáveis, 80% da dose recebida (mg de IP), era absorvida após refeição. Estudos mostram que o metabolismo da IP não era diferente do encontrado nos pacientes idosos osteoporóticos, pacientes com doenças renais do que dos mais jovens, sujeitos saudáveis e

que uma concentração significativa de IP foi encontrada no trato gastrointestinal, fígado, rins, ossos e glândulas adrenais. KIM e LEE (2002), relatam em seus estudos que a IP está presente dentro do plasma humano e em pequenas quantidades na urina e seus metabólitos mais freqüentes são M1, M2 e M5, sugerindo que a ação farmacológica da IP é presumida pela forma inalterada da IP e seus metabólitos, principalmente o metabólito M5.

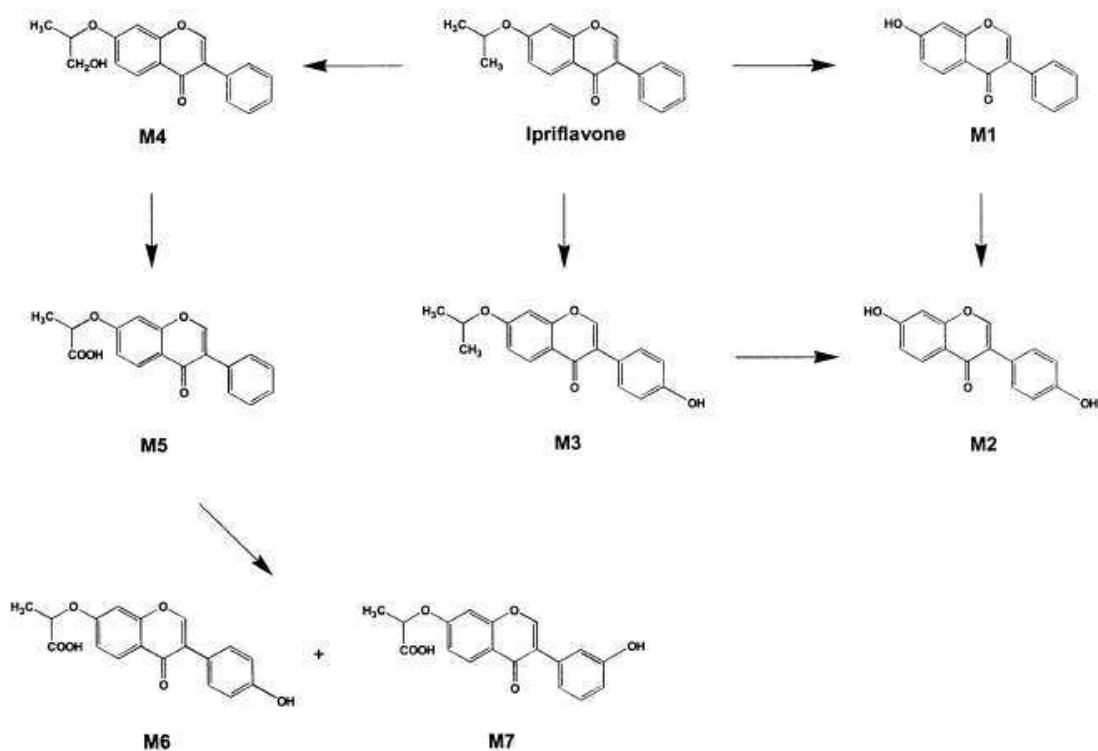


Figura 3 - Estrutura química da Ipriflavona e seus metabólitos (KIM e LEE, 2002).

Segundo Bonucci et al., (1992), estudo em animal encontrou que a IP inibe o hormônio da paratireóide, vitamina D, PGE2 (prostaglandina E2) e a interleucina 1 β e estimula a reabsorção óssea. Neste estudo encontraram também que, o hormônio paratireoideiano estimula a atividade osteoclástica e a hipercalcemia resultante era inibida por uma dose dependente quando os ratos eram suplementados com IP.

A IP atua também na formação do osso, estimulando a proliferação as células dos osteoblastos, aumenta a atividade da fosfatase alcalina, enquanto outros metabólitos aumentam a formação de colágeno e inibindo a

atividade do hormônio paratireoidiano (REVIEW Medicine, 2000; MARTINI, 1998). Sete metabólitos foram identificados em animais e humanos conforme mostra a figura (KIM e LEE, 2002).

2. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO

- Avaliar a ação antiedematogênica do medicamento Kraftol em ratos da raça Wistar.
- Avaliar a ação antiedematogênica do flavonóide Ipriflavona em ratos da raça Wistar.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo da avaliação da ação antiinflamatória do medicamento Kraftol e do flavonóide ipriflavona em modelos animais com edema de pata foram realizados dois experimentos:

1º experimento: foi estudado o medicamento Kraftol em diferentes doses como possível agente medicamentoso, em modelos animais com edema de pata induzido por capsaicina e ácido araquidônico.

2º experimento: foi estudado o flavonóide ipriflavona (IP) em diferentes doses e associada ao medicamento Kraftol como possíveis agentes medicamentosos no tratamento do edema de pata em modelos animais induzida por capsaicina.

3.1. Animais

Foram utilizados ratos Wistar albinos, adultos, machos, com 45 dias de idade pesando entre 180 a 250 gramas, todos provenientes do Biotério da Universidade Federal de Viçosa e mantidos no Laboratório Biofármacos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular / UFV-MG, alojado em caixas de policarbonato, climatizados com ciclo de 12 horas claro/ 12 horas escuro, temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$ e umidade 45-65% e tratados com água e ração comercial balanceada (Socil[®]) *ad libitum*.

3.2. Grupos e Protocolos de Tratamentos

Foi dividido em duas etapas distintas, onde na primeira etapa realizou-se o estudo sobre o efeito antiedematogênico do medicamento Kraftol e na segunda etapa testou-se a ação antiedematogênica do flavonóide Ipriflavona.

3.2.1. Primeiro experimento: avaliação da ação antiedematogênica do medicamento Kraftol

Os animais foram separados em 07 grupos com 24 animais em cada grupo, e mantidos em jejum por 12 horas. Na região subplantar da pata direita foram administrados 0,02 ml de solução de capsaicina ($12,5 \text{ mg ml}^{-1}$), e no outro grupo de ácido araquidônico (2 mg/pata) e igual volume de solução salina na pata esquerda (INOUE et al., 1993) de ambos os grupos.

Após 60 minutos os animais receberam por gavagem (figura 4) o tratamento com medicamento o Kraftol (conforme o quadro - 1). Como medicamento de referência foi utilizado o antiinflamatório não esteroidal a Indometacina (10 mg/Kg). A medida da pata foi aferida com auxílio de um paquímetro, após 1 hora de indução e antes de cada sacrifício. Os animais foram eutanasiados com o anestésico cetamina e xilazina, no tempo zero, no sétimo dia, no décimo quarto dia e 28º dia do experimento.

Quadro 1 - Relação dos grupos dos animais e seus respectivos tratamentos - 1º experimento

Grupos	Número de animais	Tratamentos
G1	24	Ração (R)
G2	24	R+ Ác. Araquidônico(AA)
G3	24	R + Capsaicina (CAP)
G4	24	R+ AA + Kraftol(dose 1)
G5	24	R+ CAP + Kraftol(dose 1)
G6	24	R+ CAP + Kraftol(dose 2)
G7	24	R + CAP + Indometacina

Dose 1= 0,25 mL

Dose 2= 0,5 mL



Figura 4 - Administração do tratamento por gavage.

3.2.2. Segundo experimento: avaliação da ação antiedematogênica do flavonóide ipriflavona (IP)

Os animais foram separados em 06 grupos com 18 animais em cada grupo, e mantidos em jejum por 12 horas. Na região subplantar da pata direita foram administrados 0,02 ml de solução de capsaicina ($12,5\text{mg ml}^{-1}$) e igual volume de solução salina na pata esquerda (INOUE et al., 1993) de ambos os grupos.

Após 60 minutos os animais receberam por gavage o tratamento com flavonóide ipriflavona (3mg/ml) e com antiinflamatório não esteroidal Indometacina (10 mg/Kg), conforme quadro 2. A medida de pata foi aferida com auxílio de um paquímetro, após 1 hora de indução e antes de cada sacrifício.

Quadro 2 - Relação dos grupos dos animais e seus respectivos tratamentos-
2º experimento:

Grupos	Números de animais	Tratamentos
G1	18	Ração (R)
G2	18	R+ Capsaicina
G3	18	R + CAP + IP (dose 1)
G4	18	R+ CAP+ IP (Dose 2)
G5	18	R+ CAP + IP + Kraftol
G6	18	R+ CAP + Indometacina

Dose1 = 0,25 mL

Dose 2= 0,5 mL

Indometacina = 10 mg/Kg

IP = Ipriflavona (3 mg/ml)

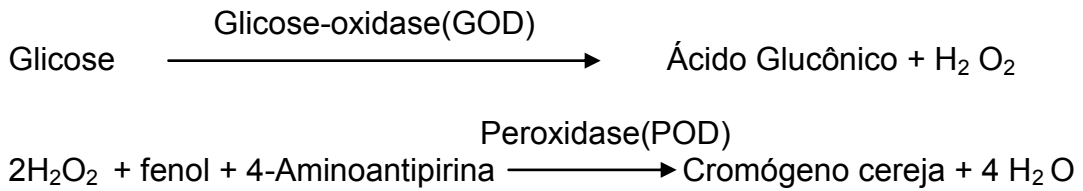
3.3. Eutanásia dos ratos, coleta de sangue

Os animais no tempo zero, sétimo dia, 14º e no 28º dia foram eutanasiados com anestésico cetamina e xilazina e retirou-se o sangue por punção cardíaca com auxílio de uma seringa de 5 ml. As amostras de sangue dos animais foram centrifugadas a 7100 x g durante 15 minutos para obtenção do soro. Para a contagem de leucócitos foram retirados 2 ml de sangue e esta foi realizada por um contador automático de células e a contagem diferencial foi feita em esfregaços sanguíneos corados pelo método de coloração rápida.

3.4. Análises Bioquímicas

3.4.1. Dosagem de glicose

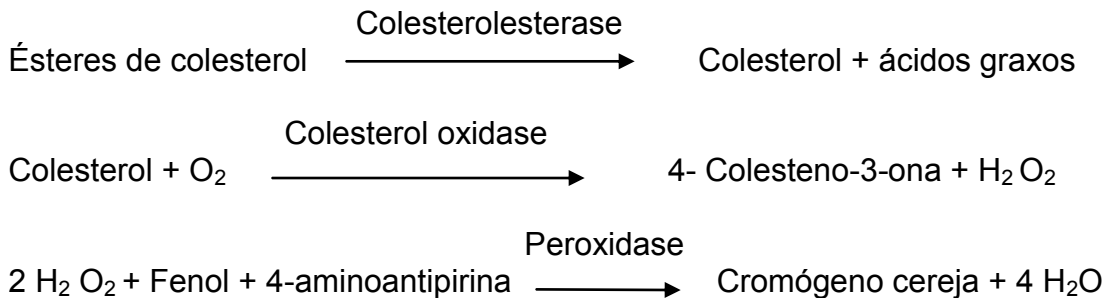
A glicose foi determinada utilizando o Kit da Bioclin, que se baseia no teste enzimático colorimétrico, onde a glicose é oxidada enzimaticamente pela glicose-oxidase (GOD), de acordo com a seguinte reação:



O peróxido de hidrogênio em presença da peroxidase (POD) reage com a 4-aminoantipirina e fenol, formando um cromógeno vermelho cereja cuja intensidade da cor é proporcional à concentração de glicose. O equipamento utilizado foi o multiparamétrico de Bioquímica Alizé.

3.4.2. Dosagem do colesterol

O método utilizado para a determinação do colesterol foi o teste enzimático colorimétrico, utilizando o Kit da Bioclin. A determinação é feita de acordo com as reações abaixo:



A intensidade da cor formada é diretamente proporcional a concentração de colesterol. Os resultados são expressos em mg/dL.

Descrição dos cálculos:

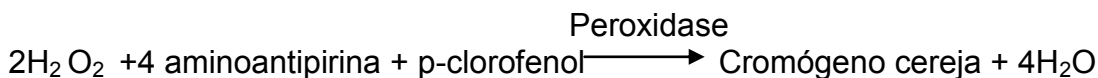
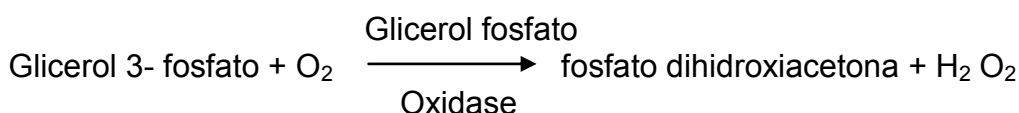
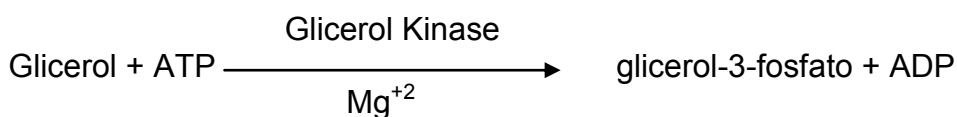
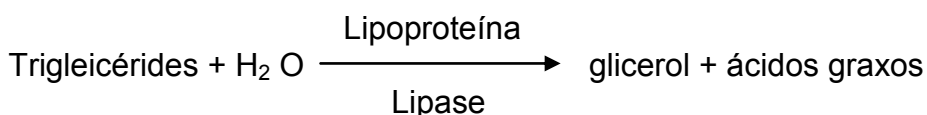
Colesterol (mg/dL) = $\frac{\text{Absorbância da Amostra} \times 200}{\text{Absorbância do padrão}}$
 Como a reação segue a lei de Lambert-Beer o fator de calibração pode ser usado:

$$\text{Fator de calibração} = \frac{\text{Concentração do padrão (200mg/dL)}}{\text{Absorbância do padrão}}$$

$$\text{mg/dL} = \text{absorbância da amostra} \times \text{fator de calibração}$$

3.4.3. Dosagem de triglicérides

A dosagem do triglicérides for realizada através do método enzimático colorimétrico, utilizando o Kit da Bioclin. A H_2O_2 , 4 aminoantipirina e o p-clorofenol na presença da peroxidase dá origem a um composto cor cereja cuja intensidade da cor é proporcional à concentração de triglicérides. A determinação enzimática é feita de acordo com as seguintes reações:



Cálculos:

$$\text{Triglicérides (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbância} \times 100}{\text{Absorbância padrão}}$$

Como a reação segue a Lei Lambert-Beer, o fator de calibração pode ser usado.

$$\text{Fator de calibração} = \frac{\text{concentração do padrão (100 mg/dL)}}{\text{Absorbância padrão}}$$

$$\text{mg/dL} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de calibração}$$

Os resultados são expressos em mg/dL. A relação é linear até 800 mg/dL. Para amostras com valores acima de 800 mg/dL ou densidade ótica acima de 0,8 diluir a amostra com Cloreto de sódio 0,85 %, repetir a dosagem e multiplicar o resultado obtido pelo fator

3.4.4. Proteínas totais

A dosagem de proteínas totais foi realizada por determinação colorimétrica, baseada no princípio da reação de Biuret, utilizando o Kit da BioMérieux.

3.4.5. Leucograma

Para a contagem de leucócitos foram retirados 2 ml de sangue e colocados em tubos com EDTA. A contagem de leucócitos foi realizada por um contador automático de células e a contagem diferencial foi feita em esfregaços sanguíneos corados pelo método de coloração rápida. As análises foram realizadas no laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Procedeu-se a análise (ANOVA), para determinação do valor de “F”. Para “F” significativo, utilizou-se o teste de Tukey, a 5% de probabilidade, para comparação de médias e foi realizado o teste de Dunnett, a 5% de probabilidade para comparação com o grupo padrão.

O programa estatístico utilizado para efetuar os testes foi o Sistema de Análise Estatísticas e Genéticas, desenvolvido pelo Prof. Ricardo Frederico Euclides, do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa-MG.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Avaliação da Atividade Antiedematogênica do Medicamento Kraftol em Ratos da Raça Wistar Tratados Durante 28 Dias

Na tabela 1 são apresentados o valores médios da medida da pata de ratos com edema tratados com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 1 - Valores médios de medida da pata e % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 28 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Medida da pata (mm)	% variação	
			G1	G3
0	G1 (R)	41.66 ±2.58*b	----	35.06
	G3 (R + CAP)	64.16 ±4.91a	54	-----
	G5 (R + CAP)	64.16 ±4.91a	54	0
	G6 (R + CAP)	65.83 ±6.64a	+58.01	+2.6
	G7 (R + CAP)	71.66 ±8.16a	+72.01	+11.68
7	G1(R)	50 ±0*c	-----	-30.22
	G3 (R + CAP)	71.66 ±6.83a	+43.32	----
	G5(R+ CAP+Kraftol -dose 1)	55 ±6.32*bc	10	-23.24
	G6(R + CAP + Kraftol dose 2)	55.83 ±7.35*bc	+11.66	-22.09
	G7(R+CAP + Indometacina)	50 ±3.16*c	0	-30.22
14	G1 (R)	47.5 ±4.18*b	-----	-34.48
	G3 (R + CAP)	72.5 ±6.12a	+52.63	----
	G5(R+CAP + Kraftol -dose 1)	46.66 ±6.05*b	-1.76	-35.64
	G6(R + CAP + Kraftol - dose 2)	38.33 ±6.05*c	-19.3	-47.13
	G7(R + CAP + Indometacina)	50.83 ±2.04*b	+7.01	-29.88
28	G1 (R)	47.5 ±4.18*b	-----	-33.71
	G3 (R + CAP)	71.66 ±6.83a	_50.86	----
	G5(R + CAP + Kraftol -dose 1)	42.5 ±5.24*bc	-10.52	-40.69
	G6(R + CAP + Kraftol - dose 2)	40.83 ±4.91*c	-14.04	-43.02
	G7(R + CAP + Indometacina)	40 ±4.47*c	-15.78	-44.18

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), Dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), Indometacina (10 mg/Kg), Kraftol = Sintéticos + extratos.

De acordo com os resultados obtidos observou-se que houve uma variação no tempo zero da medida de pata no valor de 54 a 72,01% com relação ao grupo normal. Aos 7 dias observou-se que o grupo tratado com o medicamento Kraftol (dose 1), apresentou uma redução de 23,24% e o grupo tratado com Kraftol (dose 2) reduziu em 22,09% e o grupo tratado com o medicamento Indometacina reduziu em 30,22% a medida da pata. Aos 14 dias o grupo tratado com Kraftol (dose 2) reduziu a medida da pata em 47,13%, sendo superior ao grupo tratado com o antiinflamatório Indometacina. E portanto aos 28 dias o grupo tratado com Kraftol (dose 2) apresentou um resultado semelhante ao grupo (G7) tratado com Indometacina.

Estudos demonstram que a capsaicina atua através da ativação de receptores específicos, que foram denominados de receptores vanilóides do tipo 1 (VR1). Esses receptores estão presentes principalmente nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal e no gânglio do trigêmio (CATERINA et al., 1997). Os receptores vanilóides estão acoplados a um canal iônico permeável a cátions mono e divalentes (ordem de permeabilidade: cálcio > magnésio > sódio ~ potássio ~ céσιο), que quando ativado produz a substância P, neurocininas A e neurocininas B, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), somatostatina, entre outros (SZALLAZI e BLUMBERG, 1999).

Estudos indicam que a capsaicina quando administrada promove a liberação de mediadores, óxido nítrico e taquicininas que contribuem para a informação nociceptiva (SAKURADA et al., 1992; SAKURADA et al., 1996).

Sugere-se que o medicamento Kraftol, administrado por via oral, foi capaz de inibir o edema de pata induzido pela capsaicina de forma significativa, interferindo na liberação dos mediadores envolvidos no edema como taquicinina e óxido nítrico.

Na tabela 2 encontram-se registrados os valores médios da concentração de proteínas totais do soro sanguíneo de ratos machos, tratados durante 28 dias com medicamento Kraftol após indução do edema de pata.

Tabela 2 - Valores médios de concentração de proteínas totais e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 28 dias

Tempo (dias)		Proteínas totais		% variação
		g/dL	G1(Normal)	G3 (doente)
0	G1 (R)	4.63 ±0.43	----	-2.14
	G3 (R + CAP)	4.73 ±0.58	2.15	----
	G5 (R + CAP)	4.73 ±0.59	2.15	0
	G6 (R + CAP)	4.66 ±0.52	0.64	-1.47
	G7 (R + CAP)	4.6 ±0.42	-0.64	-2.74
7	G1 (R)	4.73 ±0.44*a	----	-24.92
	G3 (R + CAP)	6.3 ±0.70 ^a	33.19	----
	G5(R + CAP + Kraftol -dose 1	5.85 ±0.43*a	23.67	-7.14
	G6(R+CAP+ Kraftol - dose 2)	5.68 ±0.44*a	20.08	-9.84
	G7(R + CAP + Indometacina)	4.03 ±0.47*a	-14.79	-36.03
14	G1 (R)	4.78 ±0.45*b	----	-14.02
	G3 (R + CAP)	5.56 ±0.62a	16.31	----
	G5(R + CAP + Kraftol -dose 1	4.06 ±0.48*ab	-15.06	-26.97
	G6(R+CAP+Kraftol - dose 2)	3.78 ±0.64*c	-20.92	-32.01
	G7(R + CAP + Indometacina)	3.61 ±0.60*c	-24.47	-35.07
28	G1 (R)	6.18 ±1.56*a	----	18.16
	G3 (R + CAP)	5.23 ±0.84ab	-15.37	----
	G5(R+ CAP + Kraftol -dose 1	3.48 ±0.70*c	-43.68	-33.46
	G6(R+CAP+ Kraftol - dose 2)	3.58 ±0.54*c	-42.07	-31.54
	G7 (R+CAP + Indometacina)	3.68 ±0.70*c	-40.45	-29.63

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), Dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), Indometacina (10 mg/Kg), Kraftol = Sintéticos + extratos.

De acordo com os resultados bioquímicos registrados na tabela 2, pode-se observar que os animais tratados com Kraftol e sintéticos (dose 2) reduziu 9,84% a concentração de proteínas totais no soro aos 7 dias. Já aos 14 dias ocorreu uma redução de 32,01% e aos 28 dias houve uma redução de 31,54% neste mesmo grupo. É importante lembrar que durante o período de reparação da inflamação ocorre a síntese de colágeno, elastina, fibrina. Logo aminoácidos são mobilizados para estas sínteses.

O medicamento Kraftol possui em sua composição o extrato de guaraná, o qual tem como princípio ativo o tanino. Os taninos são substâncias fenólicas solúveis em água com massa molecular entre 500 e 3000 daltons, os quais apresentam a habilidade de formar complexos insolúveis em água com alcalóides, gelatina e outras proteínas.

A complexação entre taninos e proteínas é a base para suas propriedades como fator de controle de insetos, fungos e bactérias, assim como para seus principais usos industriais, como na manufatura do couro. Os taninos ajudam no processo de cura de feridas, queimaduras e inflamações através da formação de uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre a pele ou mucosa danificada. Um processo similar ocorre provavelmente em casos de úlcera gástrica, em que uma camada de tanino-proteína complexados protege a mucosa do estômago (Haslam, 1989). Dessa forma sugere-se que a redução da concentração de proteínas pelo medicamento Kraftol ocorreu devido a presença de taninos.

Na tabela 3 encontram-se registrados os valores médios da concentração de triacilgliceróis e a % de variação de ratos tratados durante 28 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 3 - Valores médios da concentração de triacilgliceróis e % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 28 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Triacilgliceróis mg/dL		% variação	
				G1	G3
0	G1 (R)	88.26	±2.99*a	-----	+8.41
	G3 (R + CAP)	81.41	±4.88b	-7.76	-----
	G5 (R + CAP)	84.93	±4.92a	-3.77	+4.32
	G6 (R + CAP)	81.2	±5.84b	-8.2	-0.25
	G7 (R + CAP)	46.81	±5.56*c	+46.96	-42.5
7	G1 (R)	77.4	±9.67b	----	-5.03
	G3 (R + CAP)	81.5	±6.46a	+5.29	-----
	G5(R+CAP + Kraftol -dose 1	84.1	±9.03a	+8.65	+3.19
	G6(R+CAP+ Kraftol - dose 2)	80.06	±2.96a	+3.43	-9.72
	G7(R+CAP+ Indometacina)	45.11	±3.83*c	+41.71	+44.65
14	G1 (R)	59.45	±5.16*c	-----	-18.8
	G3 (R + CAP)	73.23	±5.69a	+23.17	-----
	G5 (R+CAP+ Kraftol -dose 1	67.95	±2.92b	+14.29	-7.21
	G6(R+CAP+ Kraftol - dose 2)	46.71	±5.33*d	+21.42	+36.21
	G7(R+CAP+ Indometacina)	67.65	±5.52b	+13.79	-7.61
28	G1 (R)	59.51	±7.08*c	-----	+53.17
	G3 (R + CAP)	38.85	±5.10d	-34.71	-----
	G5(R+CAP + Kraftol -dose 1	66.83	±4.71*b	+12.3	+72.02
	G6(R+CAP+Kraftol - dose 2)	72.38	±5.43*a	+21.62	+86.3
	G7(R+CAP+Indometacina)	70.00	±6.35*a	+17.62	+80.18

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), dose 1 (0.25 ml), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10 mg/Kg)

De acordo com os resultados obtidos na tabela 3, observou-se que aos 7 dias o grupo tratado com Kraftol com a dose 2 (0,5mL) apresentou uma redução de 9,72 % na concentração de triacilgliceróis, aos 14 dias uma redução de 36,21 % e aos 28 dias verificou-se um aumento de 86,3 %. O grupo tratado com medicamento Indometacina apresentou uma redução de 44,65% aos 7 dias, aos 14 dias houve uma redução de 7,61 % e aos 28 dias. O grupo 7 tratado com Indometacina, ocorreu uma redução de 44,65 % na concentração de triacilgliceróis aos 7 dias. Aos 14 dias a redução foi de 7,61% e aos 28 dias observou-se uma aumento na concentração de triacilgliceróis de 80,18%.

De certa forma é vantajoso, pois triacilgliceróis pode apresentar na sua estrutura ácido araquidônico, os quais podem ser hidrolisados e liberar ácido graxo. O ácido araquidônico é um constituinte do fosfolípídeo de membrana, e por isso a síntese dos eicosanóides inicia-se com a liberação desse ácido graxo, através de hidrólise, catalisadas por fosfolipases específicas (fosfolipases A₂ e C) (SILVA et al., 2002).

Na tabela 4 encontram-se registrados os valores médios da concentração de glicose (mg/dL) e a % de variação em relação aos grupos controles tratados por 28 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 4 - Valores médios da concentração de glicose (mg/dL) e % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 28 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Glicose		% variação	
		mg/dL		G1	G3
0	G1 (R)	195.78	±5.30*c	----	-12.16
	G3 (R + CAP)	222.9	±16.07b	-88.3	----
	G5 (R + CAP)	186.81	±6.39*c	-4.58	-16.19
	G6 (R + CAP)	276.03	±9.56*a	+40.98	+23.83
	G7 (R + CAP)	248.78	±12.13*a	+27.07	+11.61
7	G1 (R)	252.03	±15.36	----	-2.7
	G3 (R + CAP)	259.05	±26.90b	+2.78	----
	G5(R + CAP + Kraftol -dose 1	250.43	±29.07b	-0.63	-3.32
	G6(R+ CAP + Kraftol - dose 2)	301.16	±26.35*a	+19.49	+16.25
	G7(R+ CAP + Indometacina)	254.68	±18.46b	+1.05	-1.68
14	G1 (R)	234.83	±11.49*b	----	-8.66
	G3 (R + CAP)	257.1	±15.52a	+9.48	----
	G5(R + CAP + Kraftol -dose 1	235.01	±14.41*b	+0.07	-859
	G6(R+CAP + Kraftol - dose 2)	252.26	±17.21a	+7.42	-1.88
	G7(R + CAP + Indometacina)	242.9	±14.43c	+3.43	-5.52
28	G1 (R)	239.01	±19.58c	----	+0.75
	G3 (R + CAP)	237.23	±34.67c	-0.74	----
	G5 (R+CAP+Kraftol -dose 1	289.4	±20.31*a	+21.08	21.99
	G6(R + CAP + Kraftol – dose 2)	267.56	±22.07*b	+11.94	12.78
	G7(R + CAP + Indometacina)	257.61	±17.82b	+7.78	8.59

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), dose 1 (0,25 ml), dose 2 (0,5 mL), indometacina (10 mg/Kg)

De acordo com os resultados obtidos aos 7 dias pode-se observar que o grupo tratado com o medicamento Kraftol + sintéticos com dose 2 (G5) apresentou um aumento na concentração de glicose em 16,25 %, aos 14 dias observa-se uma redução de 1,88 % e apresentou um aumento aos 28 dias. A presença de glicerofosfato de cálcio também pode justificar este efeito.

O grupo tratado com Indometacina (G7) aos 7 dias apresentou uma redução de 1,68% na concentração de glicose, aos 14 dias também observa-se uma redução 5,52%. Já aos 28 dias observou um aumento de 8,59 % na concentração de glicose.

Na tabela 5 encontram-se registrados os valores médios da concentração de colesterol total e a % de variação de ratos tratados com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 5 - Valores médios da concentração de colesterol total e a % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos.

Tempo (dias)	Tratamentos	Colesterol		% variação	
		mg/dL		G1	G3
0	G1 (R)	88.65	±7.53*a	---	20
	G3 (R + CAP)	74.18	±4.18b	-16	---
	G5(R+CAP)	88.66	±4.52*a	0	20
	G6 (R + CAP)	88.08	±7.42*a	-1	19
	G7(R+CAP)	88.35	±6.31*a	-0	19
7	G1 (R)	87.13	±6.36*a	---	23
	G3 (R + CAP)	71.01	±4.54b	-19	----
	G5(R+CAP+Kraftol -dose 1	70.7	±3.37b	-19	-0
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	85.45	±6.91*a	-19	20
	G7(R+CAP+Indometacina)	45.81	±3.84*c	-47	-35
14	G1 (R)	71.93	±3.93b	----	-47
	G3 (R + CAP)	75.45	±7.82b	4.9	----
	G5(R+CAP+Kraftol -dose 1	68.61	±7.77*a	-5	-12
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	61.2	±5.14*a	-15	-19
	G7(R+CAP+Indometacina)	99.5	±3.54*a	38	32
28	G1 (R)	63.53	±7.33c	----	-8
	G3 (R + CAP)	63.83	±5.19c	0.5	----
	G5(R+CAP+Kraftol -dose 1	108.8	±2.79*a	71	70
	G6(R + CAP + Kraftol - dose 2)	87.96	±4.18*b	38	38
	G7(R+CAP+Indometacina)	92.33	±5.61*b	45	45

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), dose 1 (0,25 ml), dose 2 (0,5 mL), indometacina (10 mg/Kg)

De acordo com os dados obtidos observou-se que no tempo zero quando os animais ainda não haviam recebido tratamento os animais do grupo G5 apresentaram um aumento de 20 % na concentração de colesterol total. Aos 7 dias o grupo tratado com Kraftol + sintéticos (G5), apresentou uma redução de 0,43%, aos 14 dias houve uma redução de 12% e aos 28 dias aumento de 70%.

O grupo tratado com Kraftol + sintéticos (G6) com uma dose 2 (0,5 ml) aos 7 dias apresentou um aumento de 20% na concentração de colesterol total e uma redução de 19% aos 14 dias. E aos 28 dias um aumento de 38% na concentração de colesterol.

O grupo G7 no tempo zero em os animais ainda não receberam nenhum tipo de tratamento, apresentaram um aumento de 19% em relação ao grupo doente (G3). Aos 7 dias observou-se que houve uma redução de 35%, aos 14 dias ocorreu um aumento de 32% e já aos 28 dias apresentou um aumento de 45%.

Comparando os resultados obtidos pode-se afirmar que a ação do medicamento Kraftol foi semelhante ao antiinflamatório Indometacina que possui como mecanismo de ação reduzir a síntese de prostaglandinas. Este não é o mecanismo de ação de fármacos hipolipidêmicos.

Na tabela 6 encontram-se registrados os valores médios de leucócitos (p/mm^3) e a % de variação em relação aos grupos controle tratados com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 6 - Valores médios de leucócitos (p/mm^3) e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com medicamento Kraftol por 28 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Leucócitos		% variação	
		p/mm^3		G1	G3
0	G1 (R)	7160	$\pm 904.65c$	---	-7.21
	G3 (R + CAP)	7716.66	$\pm 1917.72b$	+7.77	---
	G5 (R + CAP)	6900	$\pm 3487.69e$	-3.63	-10.58
	G6 (R + CAP)	7033.33	$\pm 928.785d$	-1.76	-8.85
	G7 (R + CAP)	12224	$\pm 4611.28^*a$	+70.72	+58.41
7	G1 (R)	7141	$\pm 1902.73b$	----	-0.12
	G3 (R + CAP)	7150	$\pm 3262.97b$	0.12	---
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	6800	$\pm 3754c$	-4.77	-4.89
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	6433.33	$\pm 1309.45d$	-9.9	-10.02
	G7 (R + CAP + Indometacina)	8041.66	$\pm 1564.10a$	+12.61	+12.47
14	G1 (R)	6766.66	$\pm 1321.61d$	---	-6.66
	G3 (R + CAP)	7250	$\pm 3497.85c$	+7.14	---
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	7280	$\pm 552.81c$	+7.58	+0.41
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	7950	$\pm 1775.10^a$	+17.48	+9.65
	G7 (R + CAP + Indometacina)	7558.33	$\pm 1300.16b$	+11.69	+4.25
28	G1 (R)	6766.23	$\pm 2227.43b$	---	-1.1
	G3 (R + CAP)	6841.66	$\pm 3626.35b$	+1.11	---
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	6.783	$\pm 3525b$	+0.24	+0.85
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	6125	$\pm 213.89c$	-9.47	-10.47
	G7 (R + CAP + Indometacina)	7008.33	$\pm 1117.32a$	+3.57	+2.43

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), dose 1 (0,25 ml), dose 2 (0,5 mL), indometacina (10 mg/Kg)

De acordo com os resultados obtidos na tabela 6 observou-se que aos 7 dias o grupo tratado com o medicamento Kraftol com a dose 1 (5) houve uma redução de 4,89 % de leucócitos, e o grupo tratado com Kraftol com a dose 2 (G6) observou-se uma redução de 10,02 % de leucócitos . Já o grupo tratado com Indometacina apresentou um aumento de 12,47%. Aos 14 dias o grupo tratado com Kraftol com a dose 2 (G6), observou-se um aumento de 9,65% e o no grupo tratado com Indometacina (G7) um aumento de 4,25 %. Já aos 28 dias observou-se uma redução de 10,47 % na concentração de leucócitos no grupo tratado com Kraftol com a dose 2 (G6), e um aumento na concentração de leucócitos no grupo tratado com Indometacina (G7).

Sabe-se que os valores de leucócitos totais e os diferentes tipos leucocitários variam com a idade. Em humanos (principalmente crianças) apresentam contagens globais mais altas, com porcentagens relativas de linfócitos superiores às dos adultos, diferença esta tende a desaparecer após a puberdade. A contagem relativa de leucócitos é de uso corrente na prática clínica, mas pode não traduzir uma real alteração, esta deve ser comprovada pela contagem absoluta, a considera o número global de leucócitos (TAIE et al., 2005).

Na avaliação dos resultados devemos considerar os valores de referência de acordo com a idade, sexo, idade, bem como as condições de coleta de sangue. De acordo com Feldman et al., (1986), ratos machos com idade de 50 a 77 dias têm como parâmetro de leucócitos 12457 ± 3506 , no presente estudos encontramos $7160 \pm 904,65$. Sendo este resultado semelhante ao parâmetro de referência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo do centro do de Bioterismo.

Na tabela 7 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de monócitos e a % de variação em relação os grupos controles de ratos Wistar durante 28 dias tratados com o medicamento Kraftol.

Tabela 7 - Valores médios de monócitos e % variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamentos diferentes durante 28 dias

Tempo (dias)		Monócitos	% variação	
		%	G1	G3
0	G1 (R)	0.6 ±0.48a	---	-40
	G3 (R + CAP)	1 ±1.26a	66.66	--
	G5 (R + CAP)	2.83 ±1.72a	371.66	183
	G6 (R + CAP)	0.83 ±0.4a	38.33	-17
	G7 (R + CAP)	1.33 ±1.1a	121.66	33
7	G1 (R)	2.5 ±1.04a	---	-20.88
	G3 (R + CAP)	3.16 ±1.16a	26.4	---
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	2.16 ±1.16a	-13.6	-31.64
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	2.33 ±1.96a	-6.8	-26.26
	G7 (R + CAP + Indometacina)	0.5 ±0.83a	-80	-84.17
14	G1 (R)	0.83 ±0.4a	---	-44.66
	G3 (R + CAP)	1.5 ±1.64a	80.72	---
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	4 ±1.5a	381.92	166.66
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	1.33 ±0.81a	60.24	-11.33
	G7 (R + CAP + Indometacina)	1.16 ±0.98a	39.75	-22.66
28	G1 (R)	0.83 ±0.4a	---	-50
	G3 (R + CAP)	1.66 ±1.03a	100	--
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	1.16 ±0.98a	39.75	-30.12
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	1.5 ±0.54a	80.72	-9.63
	G7 (R +CAP + Indometacina)	1.83 ±1.32a	120.48	10.24

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, CAP (capsaicina), dose 1 (0,25 ml), dose 2 (0,5 mL), indometacina (10 mg/Kg)

De acordo com a tabela 7, houve uma redução na percentagem de monócitos de 31,64% no grupo tratado com Kraftol na dose 1 (G5) aos sete dias. Aos 14 dias esta redução foi de 11,33% e aos 28 dias observou-se uma redução de 30,12 % neste mesmo grupo (G5).

O grupo tratado com Kraftol com a dose 2 (G6), aos 7 dias observou-se uma redução de 26,26, aos 14 dias uma redução de 11,33% e aos 28 dias houve uma redução de 11,33% na percentagem de monócitos. Pode-se dizer que a dose 1 (0,25 ml) foi eficaz na redução da percentagem de monócitos.

Observou-se também que o grupo tratado com Indometacina (G7) aos 7 dias ocorreu uma redução de 84,17 % na percentagem de monócitos, já aos 14 dias uma redução de 22,16 % e aos 28 dias um aumento de 10,24 % na percentagem de monócitos.

Conforme mostram os dados, pode-se observar que é possível e recomendável o uso do medicamento kraftol, pois apresenta menos efeito colaterais, há presença de princípios ativos que podem se ligar a receptores e desencadear vários efeitos farmacológicos. Pode-se observar que houve uma redução da inflamação, pois nesta há intensa migração de monócitos para o local da inflamação (WITKO-SARSAT et al., 2000).

Na tabela 8 são apresentados a percentagem de neutrófilos e a % de variação em relação aos grupos controles tratados durante 28 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 8 - Valores médios de neutrófilos e % variação em relação aos grupos controles submetidos diferentes tratamentos durante 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Neutrófilos	% variação	
		%	G1	G3
0	G1 (R)	25.2 ±4.70ab	---	31.52
	G3 (R + CAP)	19.16 ±7.3b	-23.96	---
	G5 (R + CAP)	23.83 ±4.44ab	-5.43	24.37
	G6 (R + CAP)	32.33 ±6.59*a	+28.29	68.73
	G7 (R + CAP)	23.66 ±2.94ab	-6.11	23.48
7	G1 (R)	19.16 ±3.92a	---	26.75
	G3 (R + CAP)	26.16 ±5.26a	+36.53	----
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	22.16 ±3.65a	+15.65	-15.29
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	22.5 ±6.53a	+17.43	-13.99
	G7 (R + CAP + Indometacina)	23.5 ±6.92a	+22.65	-10.16
14	G1 (R)	25 ±64.73b	---	-9.09
	G3 (R + CAP)	27.5 ±8.89b	+10	----
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	33 ±8.64a	+32	20
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	37.16 ±7.70a	+48.64	35.12
	G7 (R + CAP + Indometacina)	23 ±4.97b	-8	-16.36
28	G1 (R)	25 ±4.73a	---	-13.28
	G3 (R + CAP)	28.83 ±9.7a	+15.32	----
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	23.16 ±11.19a	-7.36	-19.66
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	31.33 ±4.32a	+25.32	8.67
	G7 (R +CAP + Indometacina)	24.83 ±4.35a	-0.68	-13.87

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração CAP= capsaicina Dose 1= 0.25 ml Dose = 0.5 ml Indometacina = 10 mg/Kg

Conforme os dados registrados na tabela 8 observou-se que os animais do grupo G5 apresentaram um aumento de 24,37% na percentagem de neutrófilos no tempo zero. Aos 7 dias observou que o grupo tratado com dose 1 de Kraftol + sintéticos apresentou uma redução de 15,29% e aos 14 dias um aumento de 20%. Já aos 28 dias ocorreu uma redução de 19,66% na percentagem de neutrófilos.

No grupo tratado com a dose 2 de Kraftol + sintéticos apresentou aos 7 dias houve uma aumento de 13,99%, aos 14 dias observou uma redução de 16,36% e aos 28 dias ocorreu um aumento de 8,67% na percentagem de neutrófilos.

Já os resultados do grupo que foi tratado com o antiinflamatório Indometacina observou que aos 7 dias houve uma redução de 10,16% na percentagem de neutrófilos. Aos 14 dias observou que o grupo G7 apresentou uma redução de 16,33% e aos 28 dias uma redução de 13,87% na percentagem de neutrófilos.

Os neutrófilos são granulócitos típicos de fenômenos agudos da inflamação, presentes nesta fase devido ao seu alto potencial de diapedese e rápida velocidade de migração. Apresentam ação fagocítica e se mortos, podem provocar necrose tecidual devido a liberação de sua enzimas lissômicas para o interstício (WITKO-SARSAT et al., 2000).

Na tabela 9 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de linfócitos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Kraftol durante 28 dias.

Tabela 9 - Valores médios de linfócitos e % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Linfócitos	% variação	
		%	G1	G3
0	G1 (R)	70.6 ±4.49*ab	---	-8.31
	G3 (R + CAP)	77 ±8.39a	9.06	---
	G5 (R + CAP)	69.16 ±6.01*ab	-203	-10.18
	G6 (R + CAP)	64 ±7.07*b	-9.34	-16.88
	G7 (R + CAP)	71.5 ±3.44	1.27	-7.14
7	G1 (R)	66.16 ±4.57*a	---	-11.38
	G3 (R + CAP)	74.66 ±3.07a	12.84	---
	G5 (R + CAP + Kraftol -dose 1)	74.16 ±7.08*a	12.09	-0.66
	G6 (R + CAP + Kraftol - dose 2)	70.83 ±5.98a	7.05	-5.12
	G7 (R + CAP + Indometacina)	71.83 ±8.82a	8.57	-3.79
14	G1 (R)	70.33 ±4.54a	---	3.18
	G3 (R + CAP)	68.16 ±8.42a	-3.08	---
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	59.66 ±11.05*b	15.17	-12.47
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	53.66 ±6.08*b	-23.7	-21.27
	G7 (R + CAP + Indometacina)	73.5 ±3.2a	4.5	7.87
28	G1 (R)	68 ±4.54a	---	-5.55
	G3 (R + CAP)	72 ±10.54a	5.88	---
	G5 (R + CAP + Kraftol-dose 1)	70.5 ±11.53a	3.67	-2.08
	G6 (R + CAP + Kraftol-dose 2)	64.5 ±5.24a	-5.14	-10.41
	G7 (R +CAP + Indometacina)	71 ±5.09a	4.41	-1.38

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração CAP= capsaicina Dose 1= 0.25 ml Dose = 0.5 ml Indometacina = 10 mg/Kg

Na tabela 9 observou-se que no tempo zero, o grupo G5 ainda sem receber o tratamento apresentou uma redução de 10,18 % na percentagem de linfócitos em relação ao grupo doente (G3). Aos 7 dias apresentou uma pequena redução de 0,66%, aos 14 dias uma redução de 12,47% e aos 28 dias uma a redução de 2,08% na percentagem de linfócitos.

Para o grupo G6 observou que no tempo zero sem o tratamento apresentou uma redução de 16,88% em relação ao grupo doente (G3). Aos 7 dias ocorreu uma redução de 5,12%, aos 14 dias uma redução de 21,27%, e aos 28 dias apresentou uma redução de 10,41% na percentagem de linfócitos.

O grupo G7 que recebeu como tratamento o medicamento Indometacina aos 7 dias apresentou uma redução de 3,79%, aos 14 dias redução de 7,87% e aos 28 dias uma redução de 1,38%.

A dose 2 (0,5mL) administrada ao grupo (G6), apresentou maior redução na percentagem de linfócitos. É importante ressaltar que após uma infecção provocada, encontra-se na circulação as células de memória linfócitos T e B que previnem a uma nova infecção.

Na tabela 10 encontram-se registrados os valores obtidos da medida da pata e a % de variação de ratos Wistar com edema de pata induzido por ácido araquidônico e tratados com o medicamento Kraftol.

Tabela 10 - Valores médios de medida de pata e a % variação em relação aos grupos controles submetido ao tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Medida da pata nm	% variação	
			G1	G2
0	G1 (R)	41.66 ±2.58*b	---	-39.03
	G2 (R + AA)	68.33 ±9.83a	64.01	---
	G4 (R + AA)	65.83 ±8.01a	---	58.01
7	G1 (R)	50 ±0*b	---	-26,82
	G2 (R + AA)	68.33 ±9.83ab	36.66	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	55.83 ±6.32*b	---	11.66
14	G1 (R)	47.5 ±4.18*b	---	-32.14
	G2 (R + AA)	70 ±7.07a	47.36	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	45.83 ±3.76*b	---	-3.51
28	G1(R)	47.5 ±4.18*b	---	-30.48
	G2 (R + AA)	68.33 ±7.52a	43.85	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	44.16 ±5.84*b	---	-7.03

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com os resultados obtidos na tabela 10, observou-se que os animais do grupo (G4) apresentaram aos 7 dias uma redução de 18,25% na medida da pata, aos 14 dias houve uma redução de 34,52% e aos 28 dias uma redução de 35,37%.

Pode-se afirmar que o medicamento Kraftol + sintéticos apresentou uma ação antiinflamatória eficaz comprovada pela redução do edema da pata dos animais. As substâncias presentes no medicamento (extrato de *Paullina cupana*, extrato de *Cola acuminata*, extrato de *Cinchona calisaya*) impedem a síntese de mediadores da inflamação, por atuar inibindo as atividades das enzimas) (cicloxygenases e lipoxigenases) desta rota. A cafeína presente nos extratos de guaraná e noz de cola parece ser a substância que apresentou esta ação antiedematogênica. Sabe-se que a cafeína apresenta atividades anti-nociceptiva e antiinflamatória. Vários autores têm relatado a cafeína juntamente com um antiinflamatório potencializa este efeito (LOPEZ et al., 2006; FERNANDEZ-DÜENAS et al., 2007).

Na tabela 11 encontram-se registrados os valores médios da concentração de proteínas totais e a percentagem de variação de ratos machos com edema de pata induzido por ácido araquidônico tratados com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 11 - Valores médios da concentração de proteínas totais e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Medida da pata mg/dL	% variação	
			G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	4.63 ±0.43a	---	1.09
	G2 (R + AA)	4.58 ±0.53a	-1.07	---
	G4 (R + AA)	3.66 ±0.30*a	-20.95	-20.08
7	G1 (R)	4.73 ±0.44*b	---	-18.86
	G2 (R + AA)	5.83 ±0.9ab	23.25	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	5.23 ±0.46*ab	10.57	-10.29
14	G1 (R)	4.78 ±0.45*b	---	-30.21
	G2 (R + AA)	6.85 ±0.45a	43.3	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	4.11 ±0.85*b	-1401	-40
28	G1(R)	6.18 ±1.56a	---	18.16
	G2 (R + AA)	5.23 ±1.22a	-15.37	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	4.06 ±0.95b	-34.3	-22.37

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 11 podemos observar que aos 7 dias o grupo (G1) tratado com o medicamento Kraftol apresentou uma redução de 10,29% na concentração de proteínas totais, aos 14 dias houve uma redução de 40% e aos 28 dias apresentou uma redução de 22,37%.

A presença de taninos como princípio ativo das plantas que compõem os medicamento Kraftol (principalmente o extrato de guaraná). Os taninos são substâncias fenólicas solúveis em água com massa molecular entre 500 e 3000 daltons, os quais apresentam a habilidade de formar complexos insolúveis em água com alcalóides, gelatina e outras proteínas (FREITAS et al., 2007).

O complexo formado entre os taninos com as proteínas é a base para suas propriedades como fator de controle de insetos, fungos e bactérias. Os taninos ajudam no processo de cura de feridas, queimaduras e inflamações através da formação de uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre a pele ou mucosa danificada. Um processo similar ocorre provavelmente em casos de úlcera gástrica, em que uma camada de tanino-proteína complexados protege a mucosa do estômago (HASLAM, 1989). Pode-se desta forma sugerir que a redução da concentração de proteínas pelo medicamento Kraftol seja devido a presença de taninos.

Na tabela 12 encontram-se registrados os valores médios da concentração de colesterol total e a sua percentagem de variação de ratos machos com edema de pata induzido por ácido araquidônico (AA), e submetidos a tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 12 - Valores médios de colesterol total e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	mg/dL	G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	88.65 ±6.51a	---	5.62
	G2 (R + AA)	83.93 ±4.94ab	-5.32	---
	G4 (R + AA)	82.93 ±7.90ab	-6.45	-1.19
7	G1 (R)	87.13 ±6.36a	---	4.91
	G2 (R + AA)	83.05 ±7.03ab	-4.68	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	73.81 ±7.9*b	-15.28	-11.12
14	G1 (R)	71.93 ±9.93ab	---	-7.78
	G2 (R + AA)	78 ±3.96a	8.43	----
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	79.11 ±3.79*a	9.98	1.42
28	G1(R)	63.53 ±7.33a	---	-7.14
	G2 (R + AA)	68.42 ±6.22a	7.69	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	59.13 ±5.08a	-6.92	-13.57

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com os resultados obtidos apresentados na tabela 13 os animais tratados com Kraftol (G4), apresentaram redução de 11,12% na concentração de colesterol total aos 7 dias, aos 14 dias apresentaram um aumento de 1,42% e aos 28 dias uma redução de 13,52%. A redução na concentração de colesterol total pode ser explicada pela presença da teofilina no extrato do guaraná. A teofilina tem sido muito utilizada no tratamento de dislipidemias tanto em humanos quanto em animais (WÓJCIKI et al., 1996).

Na tabela 13 encontram-se registrados os resultados obtidos da concentração de triacilgliceróis e % de variação de ratos machos em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 13 - Valores médios da concentração de triacilgliceróis e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	mg/dL	G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	88.26 ±2.99*a	---	15.59
	G2 (R + AA)	76.35 ±2.98b	-13.49	---
	G4 (R + AA)	86.25 ±4.33*ab	-2.27	12.96
7	G1 (R)	77.4 ±9.67*ab	---	10.87
	G2 (R + AA)	69.81 ±5.56b	-9.8	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	77.98 ±9.20*ab	0.74	11.7
14	G1 (R)	59.45 ±5.16*b	---	-24.32
	G2 (R + AA)	78.56 ±8.95a	32.14	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	89.05 ±3.58*a	49.78	13.35
28	G1(R)	59.51 ±7.08*b	---	-13.47
	G2 (R + AA)	68.78 ±4.98ab	15.57	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	74.06 ±4.74a	24.44	7.67

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 13, observou-se que no tempo zero o grupo (G4) que ainda não havia recebido o tratamento apresentou um aumento na concentração sérica de triacilgliceróis de 12,96%. Aos 7 dias o G4 apresentou um aumento de 11,7%, aos 14 dias um aumento de 13,35% e aos 28 dias houve um aumento de 7,67 % na concentração de triacilgliceróis. É importante salientar que o ácido araquidônico pode estar ligado à fosfolipídeos nas membranas biológicas ou fazer parte da síntese e estruturas dos triacilgliceróis. Este medicamento parece não possuir substâncias com mecanismo de ação para redução de triacilgliceróis.

A tabela 14 apresenta os resultados obtidos de valores médios da concentração de glicose e sua percentagem de variação em ratos machos submetidos a tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 14 - Valores médios da concentração de glicose e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	mg/dL	G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	195.78 ±5.30*ab	---	-12.16
	G2 (R + AA)	222.9 ±16.07a	13.85	---
	G4 (R + AA)	181 ±6.39*c	-7.54	-18.79
7	G1 (R)	252.03 ±15.36*a	---	16.59
	G2 (R + AA)	216.16 ±26.90b	-14.23	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	232.25 ±28.5ab	-7.84	---
14	G1 (R)	234.83 ±11.49b	---	7.44
	G2 (R + AA)	233.86 ±30.61b	-0.41	0.41
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	277.65 ±11.62*a	18.23	---
28	G1(R)	239.01 ±19.58a	---	-0.29
	G2 (R + AA)	239.71 ±11.56a	-0.7	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	236.71 ±37.29a	-0.96	-1.25

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com a tabela 14 observou-se que o G4 tratado com o medicamento Kraftol apresentou aos 7 dias um aumento de 7,44% na concentração de glicose. Aos 14 dias observou uma aumento de 18,72%, aos 28 dias ocorreu uma redução discreta de 1,25% na concentração de glicose. Este medicamento parece não ter ação hipoglicemiante. A cafeína presente em maior quantidade no extrato de Noz de cola apresenta mecanismos de ação central e periférica e pode desencadear importantes alterações metabólicas e fisiológicas. Uma das teorias que poderia explicar este fato seria a capacidade da cafeína aumentar a mobilização de ácidos graxos livres dos tecidos, aumentando assim a oxidação de gorduras e reduzindo a oxidação de carboidratos (ALTIMARI et al., 2001).

Na tabela 15 encontram-se registrados os valores médios de leucócitos e sua % de variação de ratos machos com relação aos grupos controles submetidos tratamento com Kraftol durante 28 dias.

Tabela 15 - Valores médios de leucócitos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Leucócitos nm ³	% variação	
			G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	7160 ±960.65*c	---	-38.15
	G2 (R + AA)	11578 ±4563.68a	-98.38	---
	G4 (R + AA)	8108.33 ±2480.04*b	13.24	-29.96
7	G1 (R)	7141.66 ±1902.73b	----	-11,09
	G2 (R + AA)	8033.33 ±960.55a	12.48	----
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	6083.33 ±2397.84c	-14.81	24.27
14	G1 (R)	6766.66 ±1321.61b	----	22.28
	G2 (R + AA)	5533.33 ±1336.66c	-18.22	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	7150 ±926.82a	5.66	29.21
28	G1(R)	6766.66 ±1321.62b	---	12.77
	G2 (R + AA)	6000 ±1230.85b	11.32	----
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	7016.66 ± 1539.37a	3.69	16.94

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

Os valores médios de leucócitos no tempo zero do G4 apresentou uma redução de 29,96%. Aos 7 dias o grupo tratado com o medicamento Kraftol (G4), observou uma redução 24,27% de leucócitos. Aos 14 dias houve uma aumento na concentração de leucócitos de 29,21% e aos 28 dias apresentou um aumento de 16,94%.

Os valores de leucócitos totais e os diferentes tipos leucocitários variam com a idade. Em humanos (principalmente crianças) apresentam contagens globais mais altas, com porcentagens relativas de linfócitos superiores às dos adultos, diferença esta tende a desaparecer após a puberdade. A contagem relativa de leucócitos é de uso corrente na prática clínica, mas pode não traduzir uma real alteração, esta deve ser comprovada pela contagem absoluta, a considera o número global de leucócitos (TAIE et al., 2005).

Na tabela 16 encontram-se registrados o valores médios da percentagem de neutrófilos de ratos machos e a sua variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento durante 28 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 16 - Valores médios de Neutrófilos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Neutrófilos nm ³	% variação	
			G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	25.2 ±4.7b	---	-0.9
	G2 (R + AA)	25.43 ±6.24ab	0.91	---
	G4 (R + AA)	26.83 ±5.74ab	6.46	5.5
7	G1 (R)	19.16 ±3.92a	---	-10.17
	G2 (R + AA)	21.33 ±8.09a	11.32	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	28 ±5.93a	46.13	31.27
14	G1 (R)	25 ±4.73a	---	-11.75
	G2 (R + AA)	23 ±5.69a	-8	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	28.33 ±11.67a	13.32	23.17
28	G1(R)	25 ±4.73a	---	-24.99
	G2 (R + AA)	33.33 ±7.91a	33.32	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	30.33 ±7.91a	21.32	-9

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

No tempo zero observou-se que o grupo G4 apresentou de 5,5 % na percentagem de neutrófilos. Aos 7 dias o grupo tratado com o medicamento Kraftol (G4) apresentou um aumento de 31,27% na percentagem de neutrófilos e aos 14 dias um aumento de 23,17%, e aos 28 dias iniciou-se uma redução de 9% na percentagem de neutrófilos.

Na tabela 17 estão registrados os valores médios de linfócitos e % de variação de ratos machos em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 17 - Valores médios de linfócitos e a% variação em grupos controles submetidos ao tratamento com o medicamento Kraftol durante 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Neutrófilos nm ³	% variação	
			G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	70.6 ±4.49a	---	-3.63
	G2 (R + AA)	73.26 ±7.14a	3.76	---
	G4 (R + AA)	66.0 ±4,6a	-6,51	-9,9
7	G1 (R)	74.66 ±3.07a	---	1.24
	G2 (R + AA)	73.83 ±8.15a	-1.11	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	66.16 ±8.01*a	-11.38	-10.38
14	G1 (R)	70.33 ±4.54	----	-3.65
	G2 (R + AA)	73 ±5.62a	3.79	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	67.5 ±11.97a	-4.02	-7.53
28	G1(R)	70.33 ±4.54*a	---	18.2
	G2 (R + AA)	59.5 ±7.23b	-15.39	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	66.83 ±8.08a	-4.97	12.31

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com os resultados obtidos na tabela 17, no tempo zero observou-se que o grupo G4 onde os animais ainda não foram tratados com o medicamento Kraftol, apresentou uma redução de 9,9% na percentagem de linfócitos. Aos 7 dias os animais que foram tratados com o Kraftol apresentaram uma redução de 10,38 % de linfócitos. Também houve uma redução de 7,53% de linfócitos aos 14 dias neste mesmo grupo. E aos 28 dias ocorreu um aumento de 12,31 % na percentagem de linfócitos.

A tabela 18 mostra os valores médios de monócitos e a % variação de ratos machos em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento como medicamento Kraftol durante 28 dias.

Tabela 18 - Valores médios de monócitos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento por 28 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	%	G1 Normal	G2 Doente
0	G1 (R)	3.6 ±1.74a	---	35.33
	G2 (R + AA)	2.66 ±1.75a	-26.11	---
	G4 (R + AA)	3.5 ±2.73a	-2.77	31.57
7	G1 (R)	3 ±2.19a	---	0
	G2 (R + AA)	3 ±1.89a	0	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	4 ±2.28a	33.33	33,33
14	G1 (R)	4 ±2b	---	-48.91
	G2 (R + AA)	7.83 ±13.9a	95.75	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	2.66 ±1.75b	-33.5	-66.02
28	G1(R)	4 ±2a	---	33.33
	G2 (R + AA)	3 ±0.89a	-25	---
	G4 (R + AA + Kraftol -dose 1)	1.33 ±0.81a	-66.75	-55.66

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R= Ração, AA (ácido araquidônico), dose 1 (0.25 ml)

De acordo com a tabela 18 grupo G4 apresentou um aumento de 31,57% na percentagem de monócitos. Sendo isto já era esperado, pois a inflamação já estava induzida. Aos 7 dias os animais que foram tratados com Kraftol (G4) apresentaram uma redução de 25 %, aos 14 dias houve uma redução de 66,02% e aos 28 dias uma redução de 66,02% na percentagem de monócitos. Este resultado mostrou a eficácia terapêutica do medicamento Kraftol como antiinflamatório, uma vez que na inflamação ocorre migração de monócitos para o local da inflamação, os quais se convertem em macrófagos. Podemos comparar este resultado com os resultados apresentados na tabela 10, com a redução do edema de pata.

5.2. Avaliação da Atividade Antiedematogênica do Flavonóide Ipriflavona (IP)

Na tabela 19 encontram-se registrados os valores médios da medida da pata de ratos machos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento durante 28 dias com o flavonóide Ipriflavona.

Tabela 19 - Valores médios da Medida da pata de ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com o flavonóide Ipriflavona durante 14 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Medida da pata		% variação	
		nm		G1	G2
0	G1 (R)	38.33	±2.58*b	---	-41.77
	G2 (R + CAP)	65.83	±8.01a	+71.74	---
	G3 (R + CAP)	64.16	±4.91a	+67.38	+2.53
	G4 (R + CAP)	66.2	±6.64a	+72.71	+0.56
	G5 (R + CAP)	67.5	±4.18a	+76.1	+2.53
	G6 (R + CAP+Indometacina)	64.16	±8.16a	+67.38	+2.53
7	G1 (R)	44.16	±4.91*b	---	-35.37
	G2 (R + CAP)	68.33	±9.83a	+54.73	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	47.5	±4.18*b	+7.56	-30.48
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	51.66	±6.83*b	+16.98	-24.39
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	50.83	±4.91*b	+15.1	-25.61
	G6 (R + CAP+Indometacina)	49.16	±3.76*b	+11.32	-28.05
14	G1 (R)	39.16	±3.76*b	---	-42.68
	G2 (R + CAP)	68.33	±9.83a	+74.48	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	45	±5.47*b	+14.91	-34.14
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	48.33	±9.30*b	+23.41	-29.26
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	48.33	±9.30*b	+23.41	-29.26
	G6 (R + CAP+Indometacina)	41.66	±2.58*b	6.38	-39.03

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com a tabela 19 observou-se que aos 7 dias o grupo tratado com Ipriflavona (G3) apresentou uma redução de 30,48% na medida da pata, aos 14 dias houve uma redução de 34,14%. O grupo tratado com Ipriflavona com a dose 2 apresentou uma redução de 24,39% na medida da pata aos 7 dias. Aos 14 dias este grupo apresentou uma redução de 29,26% na medida da pata.

O grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol apresentou uma redução de 25,61% aos 7 dias e aos 14 dias houve uma redução de 29,26% na medida da pata.

Já o grupo tratado com o antiinflamatório Indometacina aos 7 dias apresentou uma redução 28,05% na medida da pata e aos 14 dias uma redução de 39,03%. Podemos concluir que o grupo tratado com o flavonóide Ipriflavona apresentou um melhor ação anti edematogênica em relação aos grupos tratados com Ipriflavona com a dose 2 (G4) e com o grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol (G5).

A ipriflavona (IP), 7-isopropoxiisoflavona, é uma isoflavona sintetizada a partir da isoflavona da soja, daidzeína. Grandes são as promessas de prevenção e tratamento da osteoporose e doenças metabólicas do osso (KIM e LEE et al, 2000). De acordo com os resultados podemos afirmar que a ipriflavona também apresenta ação antiinflamatória.

Na tabela 20 encontram-se registrados os valores médios da concentração de proteínas totais de ratos machos e a % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com o flavonóide Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 20 - Valores médios da concentração de proteínas totais em ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com ipriflavona

Tempo (dias)	Tratamentos	Proteínas totais		% variação	
		U/dL	G1	G2	
0	G1 (R)	4.56 ±0.40a	---	-0.43	
	G2 (R + CAP)	4.58 ±0.53a	+0.43	----	
	G3 (R + CAP)	4.45 ±0.54a	-2.41	-2.83	
	G4 (R + CAP)	4.93 ±0.52a	+8.11	+7.64	
	G5 (R + CAP)	4.91 ±0.57a	+7.67	+7.2	
	G6 (R + CAP+Indometacina)	5.01 ±0.59a	+9.86	+9.38	
7	G1 (R)	4.58 ±0.47b	---	-21.44	
	G2 (R + CAP)	5.83 ±0.90a	+27.29	----	
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	4.050 ±0.39*b	-11.57	-30.53	
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	4.2 ±0.61*b	-8.29	-27.95	
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	4.56 ±0.49*b	-0.43	-21.78	
	G6 (R + CAP+Indometacina)	3.33 ±0.65*c	-27.29	-42.88	
14	G1 (R)	5.01 ±0.55*b	---	-26.86	
	G2 (R + CAP)	6.85 ±0.45a	+36.72	---	
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	4.26 ±0.71*b	-14.97	-37.81	
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	3.86 ±0.59*c	-22.95	-43.64	
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	3.86 ±0.59*c	-22.95	-43.64	
	G6 (R + CAP+Indometacina)	3.33 ±0.65*c	-33.53	-51.38	

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com os resultados obtidos na tabela 20 observou-se que o grupo tratado com a Ipriflavona apresentou uma redução de 30,53 % na concentração de proteína totais aos 7 dias. Aos 14 dias observou uma redução de 37,81% na concentração de proteínas totais. O grupo tratado com ipriflavona com dose 2 (G4) apresentou uma redução de 27,54% na concentração de proteínas aos 7 dias,e aos 14 dias uma redução de 43,64%.

Ao se comparar o grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol (G4) e o grupo tratado com Ipriflavona (G5) apresentaram aos 14 dias a mesma redução (43,64%) na concentração de proteínas totais. Isto mostra que não houve alteração com a adição do medicamento Kraftol para a redução da concentração de proteínas. Podendo considerar que a Ipriflavona a única substância promotora da redução da concentração de proteínas.

As proteínas são o principal componente do tecido muscular, dos hormônios e das enzimas, e correspondem aos anticorpos, elementos de defesa orgânica do animal contra as doenças. O flavonóides possuem diversos efeitos sobre as proteínas, tais como fosfoinositídeo quinase 3 (PK3) e proteína quinase C (PKC), que estão sendo consideradas com papel chave em muitas respostas celulares, incluindo a multiplicação celular, apoptose e transformações. Pode-se afirmar que a Ipriflavona exerce estes efeitos sobre as proteínas (LIMA et al., 2003).

O grupo G6 tratado com Indometacina apresentou aos 7 dias uma redução de 42,88 % e aos 14 dias uma redução de 51,38 % na concentração de proteínas totais.

Na tabela 21 encontram-se registrados os valores médios da concentração de glicose de ratos machos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com o flavonóide Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 21 - Valores médios da concentração de glicose em ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Glicose		% variação	
		mg/dL		G1	G2
0	G1 (R)	114.2	±2.12*c	---	-47.96
	G2 (R + CAP)	219.45	±17.83a	+92.16	---
	G3 (R + CAP)	248.61	±11.98*a	+117.7	+13.28
	G4 (R + CAP)	253.7	±4.29*a	+122.2	+15.6
	G5 (R + CAP)	185.48	±1.61*b	+62.41	-15.47
	G6 (R + CAP+Indometacina)	203.03	±4.29b	+77.78	-7.48
7	G1 (R)	179.83	±7.81*d	---	-16.8
	G2 (R + CAP)	216.16	±11.37c	+20.2	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	287	±14.88*a	+59.59	+32.77
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	237.25	±21.65*bc	+31.93	+51.39
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	271.73	±19.13*a	+51.1	+25.7
	G6 (R + CAP+Indometacina)	254.98	±17.37*ab	+41.78	+17.95
14	G1 (R)	120.43	±1.26*c	---	-48.5
	G2 (R + CAP)	233.86	±30.61*b	-94.18	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	240.21	±27b	+99.46	+2.71
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	227.48	±18.83b	+88.88	-2.72
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	360.45	±12.62*a	+199.3	+54.13
	G6 (R + CAP+Indometacina)	241.03	±16.16	+100.1	+3.06

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com os resultados obtidos, observou-se que o grupo tratado com Ipriflavona com a dose 1(G3) apresentou uma aumento de 32,37% na concentração de glicose aos 7 dias. Aos 14 dias apresentou um aumento de 2,71% na concentração de glicose. O grupo tratado com ipriflavona com a dose 2 (G4) apresentou também um aumento de 51,39% aos 7 dias e aos 14 dias um redução de 2,72 de % na concentração de glicose.

Já o grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol (G5) apresentou um aumento de 25,7% na concentração de glicose e aos 14 dias um aumento de 54,13% na concentração de glicose. A associação de Ipriflavona com o medicamento Kraftol não pode ser considerada viável para o parâmetro glicose.

O grupo tratado com Indometacina apresentou aumento de 17,95% na concentração de glicose e aumento de 3,06% aos 14 dias.

A ipriflavona parece não ter ação hipoglicemiante, como outros flavonóides, portanto deve-se pesquisar melhor este efeito.

Na tabela 22 encontram-se registrados os valores médios da concentração de colesterol e % variação em relação aos grupos controles tratados com Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 22 - Valores médios de concentração de colesterol total em ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Colesterol total		% variação	
		mg/dL		G1	G2
0	G1 (R)	106.21	±3.14	---	+26.54
	G2 (R + CAP)	83.93	±4.94	-20.97	---
	G3 (R + CAP)	47.73	± 7.46	-55.06	-43.13
	G4 (R + CAP)	49.86	±7.74	-53.05	-40.59
	G5 (R + CAP)	49.65	±6.94	-53.25	-41
	G6 (R + CAP+Indometacina)	52.11	±7.47	-50.96	-37.91
7	G1 (R)	104.5	±2.23	---	+25.82
	G2 (R + CAP)	83.05	±7.03	+20.52	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	53.11	±3.83	-49.17	-36.05
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	47.85	±4.76	-54.21	-42.38
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	60.45	±2.76	-42.15	-27.21
	G6 (R + CAP+Indometacina)	51.51	±5.12	-50.7	-37.97
14	G1 (R)	107.98	±2.17	---	+38.43
	G2 (R + CAP)	78	±3.96	+27.76	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	114.6	±8.31	+6.13	+46.92
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	103.98	±11.39	-3.7	+33.3
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	89.28	±4.32	-17.32	+14.46
	G6 (R + CAP+Indometacina)	99.55	±3.54	-7.8	+27.62

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com a tabela 22 os animais do grupo tratado com Ipriflavona (G3) apresentaram uma redução de 36,05% aos 7 dias na concentração de colesterol total e aos 14 dias um aumento de 46,92%. Já o grupo tratado com Ipriflavona com a dose 2 (G4) apresentou uma redução de 42,38% na concentração de colesterol total e aos 14 dias um aumento de 33,3%.

O grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol (G5) apresentou uma redução de 27,21% na concentração de colesterol e aos 14 dias um aumento de 14,46%. Portanto para o parâmetro colesterol total a associação entre o flavonóide Ipriflavona e Kraftol é de certa forma mais viável do que o Flavonóide isolado.

O grupo tratado com Indometacina (G6) apresentou uma redução de 37,97% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 27,62 % na concentração de colesterol total. O grupo G5 apresentou um resultado bem semelhante aos grupo G6.

A tabela 23 mostra os valores médios da concentração de triacilgliceróis de ratos machos e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 23 - Valores médios da concentração de triacilgliceróis e % variação em relação aos grupos controles submetido a tratamento com Ipriflavona durante 14 dias

Tempo (dias)	Tratamentos	Triacilgliceróis	% variação	
		mg/dL	G1	G2
0	G1 (R)	103.18 ±2.46*a	---	34.96
	G2 (R + CAP)	76.35 ±2.98b	+26	---
	G3 (R + CAP)	26.4 ±2.36*c	+74.41	+65.42
	G4 (R + CAP)	27.01 ±1.97*c	+73.82	+64.62
	G5 (R + CAP)	25.56 ±1.38*c	+75.22	+66.52
	G6 (R + CAP+Indometacina)	26.48 ±2.36*c	+74.33	+65.31
7	G1 (R)	104 ±3.63*c	---	+48.97
	G2 (R + CAP)	69.81 ±5.56*b	+32.87	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	28.93 ±4.45*c	+72.18	+58.55
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	50.28 ±8.46*c	+51.65	+27.97
	G6 (R + CAP+Indometacina)	28.96 ±4.53*c	+72.15	+58.51
14	G1 (R)	103.7 ±2.74*a	---	+32
	G2 (R + CAP)	78.56 ±8.95b	+24.24	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	84.38 ±5.19b	+18.63	+7.4
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	69.35 ±8.71*c	+33.12	+11.72
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	69.86 ±6.40*c	+32.63	+11.07
	G6 (R + CAP+Indometacina)	66.13 ±7.87*c	+36.22	+15.82

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 23 observou-se que o grupo de animais tratados com ipriflavona com a dose 1 (G3) apresentaram uma redução de 58,55% na concentração de triacilgliceróis aos 7 dias, aos 14 dias apresentaram um aumento de 7,4%. O grupo tratado com Ipriflavona dose 2 (G4) apresentou uma redução de 59,06% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 11,07% na concentração de triacilgliceróis. A dose 2 de ipriflavona teve uma maior percentagem de redução na concentração de triacilgliceróis.

O grupo tratado com Ipriflavona e Kraftol apresentou uma redução de 27,97% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 11,07% na concentração de triacilgliceróis. Já o grupo tratado com Indometacina apresentou uma redução de 58,51% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 15,82% na concentração de triacilgliceróis. Portanto a ação do antiinflamatório foi semelhante a ação do flavonóide Ipriflavona aos 7 dias de tratamento.

Isto pode ser explicado pelo fato da ipriflavona assim como outros flavonóides como por exemplo a quercetina, ter aumentado a atividade da enzima lípase que hidrolisa os triacilgliceróis e ter causado esta redução na concentração (LIMA et al, 2003).

Na tabela 24 encontram-se registrados os valores médios de leucócitos de ratos machos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos aos tratamentos com Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 24 - Valores médios de leucócitos (p/mm³) em ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Leucócitos		% variação	
		p/mm ³		G1	G2
0	G1 (R)	9250	±2106.10*d	---	-20.1
	G2 (R + CAP)	11578	±4563.68bc	+25.16	---
	G3 (R + CAP)	10233	±1569.28*c	+10.62	-11.61
	G4 (R + CAP)	10540	±1409.39*c	+13.94	-8.96
	G5 (R + CAP)	16508	±3884.63*a	+78.46	-42.8
	G6 (R + CAP)	12850	±4305.69*b	+38.91	-10.98
7	G1 (R)	9200	±1915.98*c	---	-39.63
	G2 (R + CAP)	15240	±2556.33a	+65.65	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	12828	±5793.72*b	+39.41	-15.82
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	9981	±1773.19*c	+8.48	-34.5
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	12991	±3669.51*b	+41.2	+14.75
	G6 (R + CAP+Indometacina)	13120	±3530.09*b	+42.6	+13.91
14	G1 (R)	9365	±2103.69*c	---	-30.5
	G2 (R + CAP)	13475	±3895.35a	+43.88	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	9331	±1700.18*c	+0.36	-30.75
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	9741	±1379.64*c	+4.01	-27.71
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	10540	±3255.64*b	+12.54	-21.78
	G6 (R + CAP+Indometacina)	9851	±2536*c	+5.18	-26.89

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com a tabela 24 observou-se que o grupo tratado com a Ipriflavona com a dose 1(G3), apresentou uma redução de 15,82% no número de leucócitos aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 30,75%. O grupo tratado com a dose 2 de ipriflavona teve uma redução de 34,5% aos 7 dias e aos 14 dias 27,71% no número de leucócitos. E o grupo com associação ode Ipriflavona e Kraftol aumento em 14,75% o número de leucócitos aos 7 dias e aos 14 dias reduziu em 21,78%. Ao se comparar os grupos com relação aos tempo o grupo tratado com Ipriflavona (G4) apresentou uma maior redução do número de leucócitos em um menor tempo e também uma redução superior ao antiinflamatório Indometacina.

Na tabela 25 estão registrados os valores médios da percentagem de neutrófilos em ratos machos e a % variação em relação aos grupos de controles submetidos ao tratamento de ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 25 - Valores médios da percentagem de neutrófilos de ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Neutrófilos		% variação	
		%		G1	G2
0	G1 (R)	17.26	±4.52a	---	-32.12
	G2 (R + CAP)	25.43	±6.24a	+47.33	---
	G3 (R + CAP)	26.16	±10.92a	+51.56	+2.87
	G4 (R + CAP)	26.33	±8.23a	+52.54	+3.53
	G5 (R + CAP)	31.23	±9.27a	+80.93	+22.8
	G6 (R + CAP)	25.78	±2.09a	+49.36	+1.37
7	G1 (R)	17.66	±5.68a	---	-17.2
	G2 (R + CAP)	21.33	±8.09a	+20.78	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	22.6	±7.71a	+27.97	+5.95
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	13.36	±5.96b	-24.34	-37.36
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	27.05	±10.82a	+53.17	+26.81
	G6 (R + CAP+Indometacina)	16.4	±10.82a	-7.13	-23.11
14	G1 (R)	18.83	±4.07a	---	-18.13
	G2 (R + CAP)	23	±5.69a	+22.14	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	23.3	±5.44a	+23.73	+1.3
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	22.2	±9.42a	+17.89	-3.47
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	23.5	±4.41a	+24.8	+2.17
	G6 (R + CAP+Indometacina)	20.38	±7.87a	+8.23	-11.39

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

De acordo com os resultados obtidos observou-se que o grupo (G3) tratado com Ipriflavona com a dose 1 apresentou um aumento de 5,95% na percentagem de linfócitos aos 7 dias e aos 14 dias verificou ainda um aumento de 1,3%. O grupo (G4) tratado com Ipriflavona com a dose 2 apresentou uma redução de 37,36% aos 7 dias na percentagem de linfócitos e aos 14 dias uma redução de 3,47%. Já o grupo (G5) tratado com a associação de Ipriflavona e Kraftol apresentou um aumento de 26,81% na percentagem de linfócitos e aos 14 dias um aumento de 2,17%. Portanto a associação entre Ipriflavona e Kraftol novamente não é viável para este parâmetro.

O grupo tratado com o antiinflamatório Indometacina apresentou uma redução de 23,11% aos 7 dias na percentagem de linfócitos e aos 14 dias uma redução de 11,39%. Ao se comparar com o grupo tratado com a dose 2 de Ipriflavona, este apresentou uma redução maior em relação ao grupo tratado com antiinflamatório.

Na tabela 26 encontram-se registrados o valores médios da percentagem de monócitos e % variação em relação as grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tabela 26 - Valores médios de percentagem de monócitos de ratos machos e % variação em relação aos grupos controles submetidos ao tratamento com Ipriflavona durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamentos	Monócitos	% variação	
		%	G1	G2
0	G1 (R)	4.11 ±4.61a	---	-12.3
	G2 (R + CAP)	4.66 ±3.41a	+13.4	---
	G3 (R + CAP)	3.66 ±1.75a	-10.9	-21.5
	G4 (R + CAP)	3.66 ±1.96a	-10.9	-21.5
	G5 (R + CAP)	2.16 ±1.32b	-47.4	-47.4
	G6 (R + CAP)	2.8 ±1.32b	-31.9	-31.9
7	G1 (R)	3.66 ±4.63a	---	-28.4
	G2 (R + CAP)	5.11 ±2a	+39.6	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	4 ±1.68a	+9.28	-21.7
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	3.38 ±1.31a	-7.65	-33.9
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	2.86 ±1.68a	-21.9	-44
	G6 (R + CAP+Indometacina)	3.38 ±1.31a	-7.65	-33.9
14	G1 (R)	2.66 ±1.36b	---	-42.9
	G2 (R + CAP)	4.66 ±3.31a	+75.2	---
	G3 (R + CAP + IP - dose 1)	3.66 ±3.02b	+37.59	-21.5
	G4 (R + CAP + IP - dose 2)	2.9 ±1.99b	-9.02	-37.8
	G5 (R + CAP + IP + kraftol)	2.36 ±1.67b	-11.3	-49.4
	G6 (R + CAP+Indometacina)	3.11 ±2.19b	-16.9	-33.3

As médias seguidas de uma mesma letra não difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade do teste de Tukey.

Médias com (*) difere da padrão ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Dunnett.

R (Ração), IP (Ipriflavona), dose 1 (0.25 mL), dose 2 (0.5 mL), indometacina (10mg/Kg)

De acordo com a tabela 26 observou-se que o grupo tratado com a ipriflavona com a dose 1 apresentou uma redução de 21,7% na percentagem de monócitos aos 7 dias e aos 14 dias apresentou uma redução de 21,5%. O grupo tratado com ipriflavona com a dose 2 (G4) apresentou uma redução de 33,9% na percentagem de monócitos aos 7 dias e uma redução de 37,8% aos 14 dias. Já o grupo tratado com a associação de Ipriflavona e Kraftol apresentou uma redução de 44% na percentagem de monócitos aos 7 dias e uma redução de 49,4% aos 14 dias.

Com relação ao grupo tratado com o antiinflamatório Indomentacina (G6) observou-se uma redução de 33,9% na percentagem de monócitos aos 7 dias e aos 14 dias apresentou uma redução de 33,3%. Comparando-se com o grupo tratado com a associação de Ipriflavona e Kraftol, este apresentou uma maior redução na percentagem de monócitos durante os 14 dias de tratamento.

6. CONCLUSÕES

- O medicamento Kraftol reduziu de forma eficaz o edema de pata induzido tanto por capsaicina quanto por ácido araquidônico, o que nos confirma a sua atividade antiedematogênica.
- Com relação a alguns parâmetros como por exemplo glicose, triacilgliceróis, devem-se realizar mais pesquisas, pois o aumento da concentração destes pode ser um efeito colateral do medicamento Kraftol.
- O flavonóide Ipriflavona reduziu o edema de pata induzido por capsaicina.
- A ipriflavona reduziu a concentração de proteínas totais de forma considerável, mas apresentou algumas alterações morfológicas no fígado destes animais. Portanto deve-se observar melhor a dose a ser administrada.
- Com relação a associação do flavonóide Ipriflavona e o medicamento Kraftol foi considerado de certa forma eficiente para redução de alguns parâmetros como por exemplo a redução da percentagem de monócitos, mas deve-se pesquisar melhor a interação entre o flavonóide e o medicamento Kraftol.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARCÓN DE LASTRA, C.; LA CASA, C.; VILLEGAS, I.; MOTILVA, V.; CALERO, M. J. M. Evidence for protective and antioxidant propriety of rutina, a natural flavone, against ethanol gastric lesion. **J. Ethnopharmacol.**, v 71, p. 45-53, 2000.

ALTIMARI, L. R.; CYRINO, E. S.; ZUCAS, S. M.; OKANO, A. H.; BURINI, R. C. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.** V. 9, p. 57-64, 2001.

BALLESTER, I.; CAMUESCO, D.; GÁLVEZ, J.; SANCHEZ DE MEDINA, F.; ZARZUELO, A. Flavonoides y enfermedad inflamatoria intestinal: revision. **Ars Pharm.** V. 47, p. 5-21, 2006.

CATERINA, M. J.; SCUMACKER, M. A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T. A.; LEVINE, J. D.; JULIEN, D. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. **Nature.**, v. 389, p. 816-824, 1997.

FANTI, P.; SAWAYA, B. P.; CUSTER, L. J.; FRANKE, A. A. Serum levels and metabolic clearance of the isoflavones Genestein and Daidzein in hemodialysis patients. **J. Am. Soc. Nephrol.** V.10, p. 864-871, 1999.

FERNADEZ-DUENAS, V.; SANCHEZ, S.; PLANAS, E.; POVEDA, R. Adjuvant effect caffeine on acetylsalicylic acid anti-nociception: Prostaglandin E2 synthesis determination in carrageenan-induced peripheral inflammation in rat. **Eur. J. Pain.** 2007.

FREITAS, R. S.; MORENO, S. R. F.; LIMA-FILHO, G. L.; FONSECA, A. S.; BERNARDO-FILHO, M. Effect of a commercial extract of *Paullinia cupana* (guaraná) on the binding of ^{99m}Tc-DMSA on blood constituents: Na *in vivo* study. **Applied radiation and Isotopes.**v. 65, p. 528-533, 2007.

FERRARI, D; DEMIATE, I. M. Isoflavonas de soja - uma breve revisão. **Biological and health Sciences**, v.7, p. 39-41, 2001.

GALVEZ, J.; CRUZ, T.; CRESPO, M. E.; OCETE, M. A.; LORENTE, M. D.; SANCHEZDE MEDINA, F. Rutoside as mucosal protective in acetic-acid induced rat colitis. **Planta Med.** v.63, p. 409-14, 1997.

GENARI, G. Ipriflavone: Background. **Calcif Tissue Int.**, v.61, S3-S4, 1997.

INOUE, H.; ASAKA, T.; NAGAT, N.; KOSHIHARA, Y. Mechanism of mustard oil-induced skin inflammation in mice. **Eur. J. Pharmacol.**,v. 333, p. 231-240, 1997.

INOUE, H.; NAGATA, N.; KOSHIHARA, Y. Profile of capsaicin-induced mouse ear oedema as neurogênic inflammatory model: comparison with arachidonic acid-induced ear oedema. **Br. J. Pharmacol.**, v.110, p. 1664-1620, 1993.

IPRIFLAVONE. **Alternative Medicine Review**. v.5, n.3, 2000.

Izzo, A. A.; Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Capasso, F; Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. **Phytoterapy Research**. V.8, P. 179-181, 1994.

JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**. v.28, n.3, p.519-528, 2005.

LEWIS, A. D; SHAW, G. P. A natural flavonoid and synthetic analogues protect the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. **J. Nutr. Biochem**. v.12, p. 95-100, 2001.

LIU, J.J.; SONG, Y.; YUE, Y.; DUAN, J.; YANG, T. HE. Y. Z. HE. Quercetin inhibits LPS-induced delay in spontaneous apoptosis and activation of neutrophils. *Inflamm. Res.*, v. 54, p. 500-507, 2005.

LIMA, L. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J. Efeitos do flavonóide quercetina e dos corantes bixina e norbixina sobre os parâmetros sanguíneos de coelhos. **Rev Nutr.Campinas**. v.16, p. 305-3014, 2003.

LOPEZ, R. J. M.; DOMINGUEZ-RAMIREZ, A. M.; COOK, H. J.; BRAVO, G.; DÍAZ-REVAL, A. I.; DÉCIGA-CAMPOS, M.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. J. Enhancement of antinociception by co-administration of ibuprofen and caffeine in arthritic rats. **Eur. J. Pharmacol**. v.544, p. 31-38, 2006.

KIM, S. H.; LEE, M. G. Pharmacokinetics of ipriflavone, an isoflavone derivative, after intravenous and oral administration to rats Hepatic and intestinal first-pass effects. **Life Sciences**. V.70, p. 1299-1315, 2002.

KONTUREK, S. J.; KITLER, M. E.; BRZOZOWSKI, T.; RADECKI, T. Gastric protection by meciadanol. A new synthetic flavonoid-inhibiting histidine Decarboxylase. **Dig. Dis. Sci**. V.31, p. 847-852, 1986.

MARTINI, M.; FORMIGLI, L.; TONELLI, P.; GIANNELI, M.; ARMUNNI, F.; NALDI, D.; BRANDI, M. L.; ZECCHI ORLANDINI, S. Effects of ipriflavone on perialveolar bone formation. **Calcif Tissue Int.**, v. 63, p. 312-319, 1998.

MESSINA, M.; MCASKILL-STEVENSON, W.; LAMPE, W. J. Addressing the soy and breast cancer relationship: Review, commentary, and Workshop Proceedings. **J. Nat.Cancer Inst.**, v.98, n. 18, 2006.

MOTILVA, V.; DE LA LASTRA, C. A.; MARTIN, M. J. Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rat: role of endogenous prostaglandins. **J. Pharmacol**, v.46, p. 91-94, 1994.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 419 p. São Paulo. Ed. Robe, 2003.

MILLER, O. **Laboratório para o clínico**. 8ª ed. Ed. Atheneu, 1999.

RIBEIRO, A. Q.; LEITE, J. P. V.; DANTAS-BARROS, A. M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácia comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. V.15,n.1, p. 65-70, 2005.

SAIJA, A.; RAPISARDA, A.; TOMAINO, A.; TROMBETA, D. Flavonoid interactions with biomembranes. **Phytoter. Res.**, v.10, S132-S134,1996.

SAKURADA, T.; KATSUNATER, K.; TAN-NO, K.; SAKURADA, S.; KISARA, K. The capsaicin test in mice for evaluating tackykinin antagonist in the spinal cord. **Neuropharm**. V.31, p. 1279-1285, 1992.

SILVA, R. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; LEÃO, M. A. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico. **Medicina**. Ribeirão Preto, v.35, p. 127-133, 2002.

TAIE, H. F.; MARTÍN, A. C. R.; SANTANATOGLIA, S.; GNTILI, P. Guia para um uso más eficiente de la información bioquímica. **Acta Bioquim.Clin. Latinoam**. V. 39,n.3, 2005.

WITKO-SARSAT, V.; RIEU, P.; DESCAMPS-LATSHA, B. Nutrophils: molecules, functions and pthophysiological aspects. **Labor. Inv.** v. 80, n.5, p. 617-640, 2000.

WÓJCICKI, J.; GÓRNIK, A.; PAWLIK, M.; DRÓZDZIK, B.; GAWRONSKA-SALARZ. Comparative phamacokinetics of theophiline in rabbits and in humans with hypelidemia. **Pulmonary Pharmacology**. v. 9, p. 175-178,1996.

Zayachkivska, O. S., et al., Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. **J Physiol Pharmacol**. V.56, p. 219-31, 2005.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTIULCERATIVA DO MEDICAMENTO KRAFTOL, EXTRATOS DE *Cinchona calisaya*, *Cola acuminata*, *Paullinia cupana* E DO FLAVONÓIDE IPRIFLAVONA

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

A literatura especializada mostra que 300 milhões de pessoas no mundo todo utilizam os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), e 1,2% da população dos Estados Unidos ingerem estes agentes diariamente, consumindo mais que 40 bilhões de tabletes de aspirina. Também são estimadas 100 milhões de prescrições de AINEs anualmente (BATEMAN, 1994; PAULUS, 1985). Úlceras pépticas são doenças crônicas que afetam de 8 a 10% da população dos países industrializados (PEZARD, 1995).

O uso de vários medicamentos pode complicar o diagnóstico e tratamento das doenças digestivas, podendo também causar sintomas e desordens gastrintestinais. Vale salientar que as doenças digestivas são causas importantes de morbimortalidade no idoso (SCHNEIDER, 1999).

A proporção de pacientes idosos, apresentando sangramento no trato gastrintestinal superior, aumentou no século passado. Esse aumento não pode ser explicado somente pelas mudanças demográficas (ALLAN e DYKES, 1976). As pessoas com idade superior a 60 anos somam 35% a

45% de todos os casos de ocorrência de sangramento no trato gastrointestinal superior, e as mulheres representam 60% desses casos (SCHILLER et al., 1970; SILVERSTEIN et al., 1981).

Estes dados são muito importantes, uma vez que o aumento da idade é diretamente correlacionado com o aumento da taxa de hospitalização por hemorragias no trato gastrointestinal superior (mesmo após correção da distribuição da idade pelo total da população) (ALLAN e DYKES, 1976; LONGSTRETH, 1995).

Fries (1991), relata em seus estudos que a população de pacientes com artrite reumatóide, estima-se 20.000 hospitalizações e 2.600 mortes por ano, devido à toxicidade relacionada aos AINEs. Extrapolando estes dados para toda a população usuária de AINEs nos Estados Unidos, mais de 100.000 hospitalizações e 10.000 a 20.000 mortes por ano são devidas a complicações gastrointestinais relacionadas aos AINEs, com um custo excedendo 4 bilhões por ano.

No entanto os riscos de úlcera e lesões gástricas agudas para pacientes que utilizam apenas um antiinflamatório não esteroide é relativamente baixo e de difícil quantificação. Estas estimativas são resultados de estudos sobre dados de hospitalização (por meio de casos controlados), examinando as complicações das úlceras relacionadas aos AINEs e estudos endoscópicos que detectam até mesmo lesões assintomáticas, pouco prejudiciais (McCARTHY, 1989; BARRISON, 1991). Assim como nos pacientes com mais de 60 anos, também pode acontecer com os jovens casos de ocorrência de lesões gástricas por AINEs (VREEBURG et al., 1997; SEGAL e CELLO, 1997).

Resumidamente, aos dados prevalentes de úlcera gástrica desenvolvida em pacientes com artrite e tratados com AINEs tem sido estimada a ocorrência em 13%, comparados com 0,3% na população normal. Estes dados não são distintos entre úlceras induzidas por AINEs versus úlceras induzidas por *H. pylori* exacerbadas pelos AINEs (McCARTHY, 1989).

A recente introdução de inibidores seletivos de cicloxigenases-2 (COX-2) pode resultar na redução das úlceras causadas pelos AINEs, mais isto pode ser compensado em parte pelo uso de aspirina para a profilaxia

das doenças cardiovasculares. O risco de sangramento gastrointestinal na terapia com aspirina é cerca de 2,5 % por ano, tornando-se inalterado com o uso de doses baixas (DERRY e LOKE, 2000).

Os tratamentos atuais são dirigidos para a redução dos fatores agressivos e para o fortalecimento das defesas das mucosas do estômago e duodeno com os agentes citoprotetores. Os fármacos que reduzem a secreção gástrica de ácido (antagonistas de receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons da célula parietal) promovem a cicatrização e são os mais utilizados. Os agentes citoprotetores (sucralfato, bismuto coloidal e o agonista de prostaglandina misoprostol) e os antiácidos também têm eficácia comprovada na literatura (BRUNTON, 1996).

Dessa forma, um aspecto importante a ser analisado, quando se decide fazer um estudo aplicado a uma classe terapêutica em particular, as úlceras pépticas nesse caso, é a incidência de morbidade na população que reflete sua importância em saúde pública; além disso, o mercado (local e mundial) aponta na direção de se estudar substâncias potencialmente úteis contra esta patologia (MCINTOSH et al., 1991, ALPER, 1993; PETERSEN et al., 1995).

1.2. Etiologia da Úlcera Péptica

O estudo das doenças relacionadas com úlcera péptica gástrica e duodenal tem aumentado significativamente devido a identificação de várias técnicas, as quais têm possibilitado o estudo mais detalhado da mucosa gástrica (BROZOZOWSKI, 2003).

Acreditava-se que as úlceras do trato gastrointestinal resultavam da ação do ácido clorídrico e da pepsina naturalmente presentes no estômago (WALLACE, 2001). Com a evolução dos estudos foi observado que, além dos fatores agressores endógenos (ácido, pepsina, e bile), essa patologia estava associada a outros fatores exógenos predisponentes relacionados a condições de vida tais como: estresse, fumo, álcool, uso contínuo de drogas antiinflamatórias não esteroidais (60% dos casos), ingestão de determinados alimentos, presença do agente infeccioso *Helicobacter pylori* e predisposição genética, os quais atuavam conjuntamente reduzindo a

defesa da mucosa gástrica, permanecendo como principal problema de saúde do mundo (BRUTON, 1996;WOLFE e SANCHE, 2000; WALLACE, 2001; SHIOTANI e GRAHAM, 2002; BARROS et al., 2007).

A úlcera péptica é definida atualmente como um desequilíbrio entre a ação produzida pelos agentes agressores e a capacidade da mucosa gastrointestinal em resistir à agressão dos elementos defensivos existentes, como síntese de prostaglandinas citoprotetoras, muco, bicarbonato, fluxo sangüíneo e motilidade gástrica (KONTUREK et al., 1998; SZABO et al., 1995; WOLFE e SANCHE, 2000).

Desse modo, vários mecanismos estão implicados na patogênese das lesões gástricas, agindo sinergicamente ou não na produção das lesões. Portanto o aumento da secreção ácida, pepsina, diminuição do fluxo sangüíneo, supressão de PG endógena, inibição do crescimento e proliferação celular da mucosa, alteração da motilidade gástrica, presença de agentes infecciosos e presença de radicais livres são alguns dos mecanismos envolvidos na ulcerogênese (WOLFE e SOLL, 1988; LEWIS e HANSON, 1991; WOLFE e SANCHE, 2000). Se tornando este mecanismos alvo para pesquisa terapêutica.

O tratamento médico atual da úlcera péptica é geralmente baseado na inibição da secreção ácida dos antagonista H2, como por exemplo o omeprazol e antimuscarínicos, bem como a terapia com sulcrafato e bismuto (BARROS et al., 2007).

1.3. Anatomia Funcional do Estômago

O trato gastrintestinal é constituído pelo tubo digestivo e suas glândulas secretoras anexas, sendo responsável pela digestão e absorção dos nutrientes encontrados no bolo alimentar, funcionando ao mesmo tempo, como barreira seletiva de proteção entre o meio externo e o interno (SANIOTO, 1991).

O estômago pode ser anatomicamente e funcionalmente dividido em quatro regiões revestidas por mucosa: cárdia, fundo, corpo e antro. A mucosa gástrica, por sua vez, é constituída por uma série de depressões e glândulas (WOLFE & SOLL, 1988) (Figura 1). Nas depressões as células

superficiais, enquanto que a porção glandular contém as células mucosas cervicais, parietais, pépticas ou principais e algumas endócrinas.

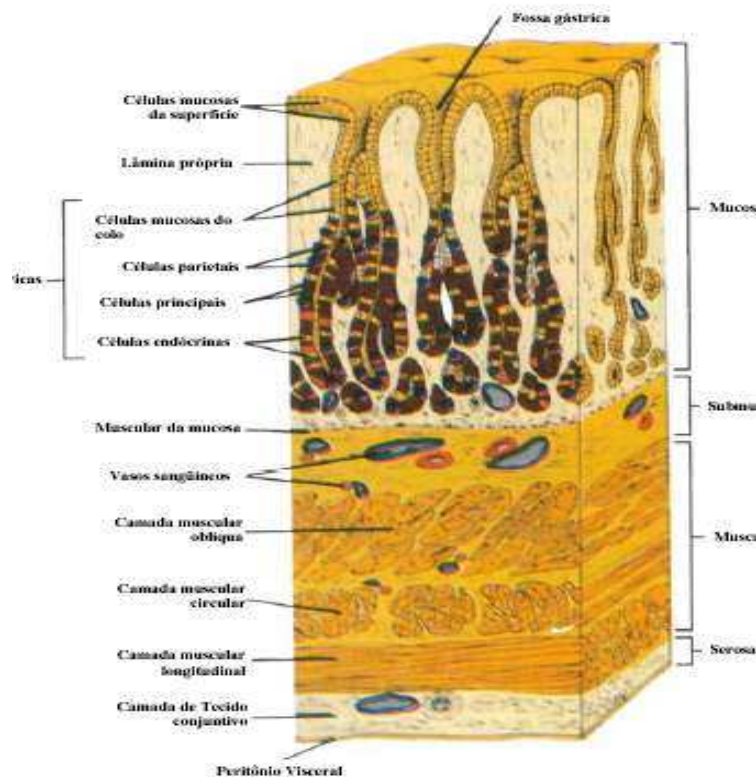


Figura 1 - Estrutura da Mucosa gástrica (retirada de SChauf, 1993. Guanabara Koogan)

1.4. Secreção do Suco Gástrico

A secreção gástrica é produzida pelas células oxínticas, um dos diversos tipos de células presentes nas glândulas gástricas (YAO e FORTE, 2003). Sendo esta secreção o aspecto mais importante da função gástrica estudada na prática médica. A influência de alterações nessa função tem sido considerada no desenvolvimento de drogas.

Chavez (1996), relata que o processo de secreção consiste em três etapas, duas das quais são estimulatórias (fase cefálica e fase gástrica) e outra inibitória (fase intestinal). Estes estágios começam através de fenômenos neurológicos – cheiro ou memória, visualização dos alimentos, drogas e outras substâncias ingeridas.

Em alguns estudos são citados três substâncias químicas endógenas que constituem os agonistas responsáveis por estimular a célula parietal a secretar ácido clorídrico:

Acetilcolina – liberada a partir do nervo vago, atua sobre receptores muscarínicos, provavelmente do tipo M₃, estimulando a secreção ácida da célula parietal, elevando os níveis de Ca⁺² intracelular. Sua liberação está associada a estímulos provenientes do olfato, visão, paladar ou mastigação e ainda aqueles provenientes do estímulo de neurônios locais da parede gástrica através da distensão das paredes do estômago com a chegada do alimento (HIRSCHOWITZ et al., 1995).

Gastrina - hormônio liberado a partir do antro, estimula receptores CCK-B da célula parietal, induzindo aumento da secreção ácida através do aumento dos níveis intracelulares de Ca⁺², como a acetilcolina. A gastrina é liberada em resposta a produtos da digestão tais como aminoácidos (ZAVROS et al., 2002).

Histamina - A histamina atua em receptores H₂ e a sua liberação promove o aumento da secreção ácida por elevar os níveis intracelulares de AMPc (DOCKAY et al., 1996).

1.5. Mecanismo de Proteção do Estômago

A mucosa gastrointestinal apresenta um mecanismo de defesa contra fatores agressores, como o ácido clorídrico, ácido biliar e drogas antiinflamatórias não esteroidais, que consiste principalmente de fatores funcionais, humorais e neurais. Como fatores funcionais temos a secreção do muco alcalino, microcirculação da mucosa e motilidade, e a prostaglandina e óxido nítrico agem como fatores humorais e os neurônios sensoriais sensíveis à capsaicina agem como fatores neurais (TSUKIMI e OKABE, 2001; REPETTO e LLESUY, 2002).

Dentre os fatores da mucosa gástrica, são considerados mais importantes:

Muco – É um fator de proteção da mucosa o qual, apresenta-se de forma viscosa, elástica, aderente, como um gel transparente, que contém 95% de água e 5% de glicoproteínas, recobrando toda a superfície da

mucosa gastrointestinal. Este muco é capaz de agir como antioxidante e reduzir danos na mucosa promovidos por radicais livres (REPETTO e LLESUY, 2002).

Bicarbonato – A proteção da mucosa do estômago não somente da secreção ácida gástrica; há necessidade também de uma secreção adequada de muco e bicarbonato pelas células mucosas e superficiais do epitélio (WALLACE e GRANGER, 1996). O bicarbonato é secretado pelas células superficiais do estômago e pelas glândulas de Brünner do duodeno permanecendo em grande parte, abaixo ou na camada da mucosa.

Fluxo sangüíneo- O fluxo sangüíneo mantém a estrutura e a função do estômago e está associado às doenças gástricas e cicatrização de lesões gastrointestinais. Tanto a sua regulação e sua modificação é feita por sistemas e fatores metabólicos locais como prostaglandina, leucotrieno e outros mediadores químicos endógenos na mucosa (KAWANO e TSUJI, 2000). O fluxo sangüíneo possui um papel importante, que é suprir a mucosa gástrica com oxigênio, nutrientes e hormônios, além de participar da regulação e saída do ácido, produção de muco, secreção de bicarbonato, remoção de produtos e retodifusão de íons hidrogênio (KAWANO e TSUJI, 2000).

Resconstituição - O termo resconstituição refere-se ao processo de reparo epitelial da mucosa que envolve migração rápida de células cicatrizantes aos locais lesionados na base da membrana desprotegida (PAIMELA et al., 1995). Tendo ocorrido dano na mucosa, forma-se uma capa mucóide sobre o local lesionado, que consiste de fragmentos celulares, muco e plasma (incluindo proteínas tais como fibrina e albumina) (WALLACE et al, 1991).

Prostaglandinas – A ação protetora das prostaglandinas envolve fluxo sangüíneo, estimulação de muco, secreção de bicarbonato (HAWKEY,2000) e aumento da resistência de células epiteliais contra danos causados por citotoxinas (HAWKEY e RAMPTON, 1995).

Portanto um pequeno desequilíbrio entre os mecanismos agressores e os mecanismos protetores poderá causar uma lesão gástrica (WALLACE e GRANGER, 1996). Sendo assim, o tratamento das úlceras pépticas tornou-se de vital importância (SOUZA-BRITO e NUNES, 1997). As drogas

utilizadas atualmente não são 100% eficazes na remissão de úlceras . São inúmeras drogas empregadas como antiácidos, anticolinérgicos, antagonista do receptor H-2 para histamina e inibidores de bomba de prótons (SOUZA – BRITO,1997).

Os esquemas terapêuticos com estas drogas e procedimentos cirúrgicos têm algumas desvantagens pelos seus efeitos colaterais, reações adversas e resposta limitada em patologias crônicas (VINAGRE, 2005).

2. PLANTAS COM SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE ATIVAS QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA

A utilização de plantas medicinais como alternativa terapêutica cresceu muito nas últimas décadas. Estudos desenvolvidos pela Organização Mundial de Saúde demonstram que 85% da população em países em desenvolvimento fazem uso de plantas medicinais, ou seus derivados, no tratamento das patologias gastrintestinais (GRACIOSO, 2002).

Batista et al., (2004), relata em seus estudos que muitas plantas medicinais têm sido confirmadas como úteis no tratamento de desordens gástricas como a *Syngonanthus arthrotrichus*. E a *Byrsonima crassa*, por possuírem substâncias varredoras de espécies reativas de oxigênio na superfície da mucosa gástrica (SANNOMIYA et al.,2005).

Existe na flora mundial um grande número de espécies usadas na medicina popular, a exemplo da *Melissa officinalis* (GURBUS et al, 2000), *Mentha piperita*, *Silybum marianum*, *Brassica oleracea*, *Maytenus aquifolium*, *Symphytum officinalis*, *Zolernia ilifolia*, *Calligonum comosum* (LIU et al., 2001), *Maytenus Truncata* Reiss (SILVA et al.,2005) e várias outras plantas são utilizadas para a terapêutica da úlcera gástrica.

Os compostos obtidos das plantas medicinais com atividade antiulcerogênica apresentam estruturas químicas diversas e distintos mecanismos de ação. Sendo os compostos principais mais relacionados a essa atividade os terpenos, triterpenos, flavonóides, alcalóides, glicosídeos, saponinas e polissacarídeos (LEWIS e HANSON, 1991).

Muitas espécies *Maytenus* são popularmente utilizadas na medicina tradicional brasileira, devido à suas atividades antiácida e antiulcerogênica.

Souza-Formigoni (1991), citado por Silva et al., (2005), comprovaram a ação protetora do abafado (infuso) de *Mytenus ilicifolia* contra o desenvolvimento da úlcera experimental em ratos, tanto por via oral como por via intraperitoneal. As propriedades dessa espécie têm sido atribuídas aos triterpenos e flavonóides (SILVA et al.,2005).

Estas substâncias com atividade antiulcerogênica, obtidas das plantas medicinais, estimulam os fatores de proteção da mucosa gástrica, aumentando a síntese de prostaglandina e/ou estimulando a secreção de muco e bicarbonato, ou ainda inibindo a secreção gástrica (LEWIS e SHAW, 2001).

2.1. Extrato de Plantas Presentes no Medicamento Kraftol

2.1.1. *Paullinia cupana* (guaraná)



A *Paullinia cupana* é um gênero conhecido pelas propriedades medicinais e uso potencial de suas espécies. Ducke, (1937) relatou já desde épocas da cultura pré-hispânica, *Paullinia cupana* Kunt, o guaraná do Brasil ou “ cupana” da Venezuela e Colômbia, se destacou como umas das plantas medicinais mais usadas na Amazônia brasileira, sendo seus efeitos estimulantes já conhecidos na Europa nos tempos da colônia. Segundo LLeras,(1994), seu uso no velho continente foi documentado em 1775.

A *Paullinia cupana* Kunt var. *sorbilis* (Mart.) na atualidade é cultivada, principalmente, no Brasil, o maior produtor de guaraná e da bebida refrigerante. Há muito tempo utilizada na medicina por suas propriedades antipiréticas, antinelvrágicas e anti-diarréica, e como um

poderoso estimulante, antiestresse e um analgésico comparável à aspirina (ESPINOLA et al., 1997).

Somner (2001), afirmou que em território brasileiro ocorrem cerca de 80 espécies de *Paullinia*. O gênero apresenta o centro de diversidade na região amazônica e é um componente importante nas florestas tropicais úmidas e perenifólias. No Brasil, as espécies estão bem representadas nas formações vegetais do tipo floresta Atlântica e Amazônica, e são encontradas geralmente nas margens dos rios, interior da mata, no dossel das árvores e em beiras de estradas, sendo pouco freqüentes no cerrado.

A composição química do guaraná se caracteriza por cafeína, teofilina e teobromina. Sendo também importantes as saponinas e taninos que ocorrem em altas concentrações, que confere ação antioxidante (ESPINOLA et al.,1997).

Por muitos anos a *Paullinia cupana* tem sido o foco de atenção devido a presença de cafeína e sua atividade farmacológica estimulante. Várias tribos na Amazônia usavam guaraná amplamente como estimulante, adstringente e para tratamento de diarreia crônica. É relatado também como sendo uma droga cardiovascular e na prevenção de aterosclerose (BASILE et al., 2005).

LIMA et al.,(2005), relata que o guaraná tem mostrado efeito antioxidante, inibição da agregação plaquetária e ainda apresenta ação gastroprotetora. No Brasil o uso do guaraná por atletas é muito difundido, devido a procura de uma melhor performance no treinamento e tem-se utilizado como suplemento na dieta de cavalos de corrida.

O guaraná contém em sua composição cafeína (2,5 – 5%), teobromina e teofilina (em menores quantidades), e taninos (em torno de 16%) (LIMA et al., 2005).

2.1.2 .*Chinchona calisaya* (Quina-amarela)



As quineira foram descobertas pelos incas, os quais utilizaram os princípios ativos das raízes. Planta originária da cordilheira dos Andes, as quineira foram levadas à Espanha na época da colonização. No Brasil a quina-amarela foi aclimatada com sucesso, dependendo apenas de projetos de manejo sustentável (MUNÖZ, et al., 2000).

A quina é da família das rubiáceas, apresenta-se como uma árvore que ocorre na América do Sul, medindo a cerca de 10 metros, suas flores é de uma vermelho notável e as folhas de coloração verde amarelada com manchas avermelhadas SILVA et al., 2001).

As principais espécies medicinais são as quinas – amarelas, quina-vermelha. As quinas amarelas fornecem maior grau de quinina, que sob a forma de sais (quinino), é antimalárica, o qual intoxica o protozoário da malária (MUNÖZ, et al.,2000).

A quina-amarela possui como constituintes químicos o ácido quinico, ácido cinchotânico, alcalóides, amido, quinina, cinchonidina, glucosídeos, hidroquinina, oxalato de cálcio e quinamina.

Alguns pesquisadores tem citado em seus trabalhos que a quina-amarela apresenta efeitos farmacológicos como antimalárica, bactericida, cicatrizante, digestiva, febrífuga, fungicida, tônica e adstringente (SILVA et al., 2001).

2.1.3. *Cola acuminata* (Noz de cola)



A planta é pertencente a divisão das angiospermas, classe das dicotiledôneas, e é associada às famílias Malyaceae (hibiscos e malvas) e Bombacaceae (baobás e paineiras). É uma espécie originária da África tropical e introduzida no Brasil pelo homem, tornando-se su habitat a região nordestina.

Há mais de dois mil anos a Noz de cola é utilizada pelos africanos que descobriram as propriedades neurocerebrais tônicas da noz de cola, tornando assim um hábito de consumo. Sabe-se que que aparte mais utilizada são as sementes e as amêndoas e segundo a crença popular a noz de cola apresenta ações farmacológicas tais com: estimulante, tônica, antidepressiva, diurética, tônico cardíaco, lipolítico, estimulante do suco gástrico.

A noz de cola tem como principal princípio ativo a cafeína, a qual confere as ações farmacológicas. A cafeína pertence ao grupo das trimetilxantinas, as quais costumam ser designadas derivadas da xantina. Desse grupo fazem parte a teofilina, a teína, o guaraná, e a teobromina. As metilxantinas são alcalóides estreitamente relacionados que se diferenciam pela potência na ação estimulante sobre o sistema nervoso central (ETENG et al., 2000).

A metabolização da cafeína ocorre no fígado, iniciando pela remoção de três grupos metila 1 e 7, sendo essa reação catalizada pelo

citocromo P4501A2, o que possibilita a formação de três grupos metilxantina.

Acredita-se que a cafeína possua mecanismos de ação central e periférica, que podem desencadear importantes alterações metabólicas e fisiológicas. A cafeína gera um aumento na mobilização dos ácidos graxos livres dos tecidos e/ou nos estoques intramusculares, aumentando a oxidação da gordura muscular e reduzindo a oxidação de carboidatos (ALTIMARI et al., 2001).

3. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO

- Testar a ação antiulcerogênica do Kraftol em ratos da raça Wistar,
- Testar a ação antiulcerogênica do Ipriflavona em ratos da raça Wistar,
- Avaliar ação antiulcerogênica dos extratos *Paullinia cupana*, *Cinchona calisaya* e *Cola acuminata* isoladamente e os três em associação sem os sintéticos.
- Comparar a ação medicamentosa com um medicamento do mercado (Omeprazol).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais

Foram utilizados ratos Wistar albinos, adultos, machos, com 45 dias de idade pesando entre 180 a 250 gramas, todos provenientes do Biotério da Universidade Federal de Viçosa e mantidos no Laboratório Biofármacos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular / UFV-MG, alojado em caixas de policarbonato, climatizados com ciclo de 12 horas claro/ 12 horas escuro, temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$ e umidade 45-65% e tratados com água e ração comercial balanceada (Socil[®]) *ad libitum*.

4.2. Grupos e Protocolos de Tratamentos

Os animais foram separados em 12 grupos com 18 animais, mantidos em jejum por 24 horas. As lesões gástricas foram induzidas com administração oral de ácido acetil salicílico (150 mg/Kg), dissolvido em 0,2N HCl (YETKIN et al., 2004) durante 4 dias. Após este período, iniciou-se o tratamento conforme está apresentado no quadro 1.

Quadro 1 - Relação dos grupos dos animais e seus respectivos tratamentos

Grupos	Número de animais	Tratamentos
G1	18	Ração + AAS + Kraftol+sintéticos(dose 1)
G2	18	R+ AAS + Kraftol + sintéticos (dose 2)
G3	18	R + AAS + IP (dose 1)
G4	18	R+ AAS + IP (dose 2)
G5	18	R+ AAS + IP + Kraftol + sintéticos
G6	18	R+ AAS + Omeprazol (20 mg/Kg)
G7	18	R + AAS + Extrato 1
G8	18	R + AAS + Extrato 2
G9	18	R + AAS + Extrato 3
G10	18	R+ AAS + Extrato 4
G11	18	R + AAS (doente)
G12	18	Ração (R)

Extrato 1= Guaraná, Extrato 2= Noz de cola, Extrato 3= Quina amarela, Extrato 4=Extrato1 +2 + 3 , Dose 1= 0,25 mL,Dose 2 = 0,5 mL



Figura 2 - Administração dos tratamentos através de gavagem.

4.3. Eutanásia dos Ratos, Coleta de Sangue

Os animais foram eutanasiados com anestésico cetamina e xilasina no tempo zero, sétimo dia, 14º dia e retirou-se o sangue por punção cardíaca com auxílio de uma seringa de 5 ml. As amostras de sangue dos animais foram centrifugadas a 7100 x g durante 15 minutos para obtenção do soro.

4.4. Análises Bioquímicas

As análises bioquímicas estão descritas no capítulo 1.

4.5. Análise Histopatológica

Para a análise histopatológica, foram retirados estômagos dos animais nos tempos zero, 7º e 14º dia. Os órgãos foram colocados em formol neutro tamponado 10%, sendo que as primeiras 6 horas de fixação foram recortados em fragmentos menores de aproximadamente 5mm de espessura e colocados novamente em formol por 24 horas. Decorrido esse tempo, foram desidratados em soluções crescentes de álcoois 70º, 80º, 90º e 100%, diafanizados em xilol, incluídos em parafina e cortados em micrótomo

de rotação na espessura de 5 μ m e estendidos em lâmina de vidro com polipep, sendo corados pela hematoxilina/eosina (H & E).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Procedeu-se a análise (ANOVA), para determinação do valor de “F”. Para “F” significativo, utilizou-se o teste de Tukey, a 5% de probabilidade, para comparação de médias e foi realizado o teste de Dunnett, a 5% de probabilidade para comparação com o grupo controle.

O programa estatístico utilizado para efetuar os testes foi o sistema de Análise Estatísticas e Genéticas, desenvolvido pelo Prof. Ricardo Frederico Euclides, do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa- MG.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 encontram-se registrados os valores médios de Colesterol total de ratos machos e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 1 - Valores médios da concentração de colesterol total e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Colesterol		% variação	
		mg/dL		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	78.25	±4.34 a	+1.21	-5.2
	G2 (R + AAS)	88.63	±1.82a	+14.6	+7.39
	G3 (R + AAS)	79	±2.26 a	+2.19	-4.26
	G4 (R + AAS)	96.7	±3.64 a	+25.1	+17.2
	G5 (R + AAS)	88.45	±4.84 a	+14.4	+7.17
	G6 (R + AAS)	82.28	±5.33 a	+6.42	-0.3
	G7 (R + AAS)	88.01	±3.07 a	+13.8	+6.64
	G8 (R + AAS)	81.91	±5.49 a	+5.95	-0.75
	G9 (R + AAS)	80.35	±2.56a	+3.93	-2.64
	G10 (R + AAS)	90.61	±4.44a	+17.2	+9.79
				-	
		G11 (R)	77.31	±4.68a	--
	G12 (R+ AAS)	82.53	±5.58a	+6.75	---
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	80.66	±9.8 a	+29.4	-27.2
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	65.45	±2.7 a	+5	-40.9
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	62.78	±8.4 a	+0.72	-43.3
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	71.55	±7.34 a	+14.8	-35.4
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	91.65	±5.38 a	+47	-17.2
	G6 (RAAS+Omeprazol)	77.8	±5.38 a	+24.9	-29.7
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	97.48	±8.3 a	+56.4	-8.96
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	100.8	±2.76 a	+61.7	-8.96

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

Tabela 1 - (continuação)

7	G9 (R+AAS + Extrato 3)	77.45 ±4.08 a	+24.3	-30.1
	G10(R+AAS+ Extrato 4)	84.75 ±7.01 a	+36	-26.2
	G11 (R)	62.33 ±5.52 a	---	-43.7
	G12 (R+ AAS)	110.73 ±9.95 a	+77.7	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	104.6 ±4.01b	+20.8	-3.24
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	112.73 ±9.34b	+30.2	+4.27
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	92.3 ±3.96b	+6.58	-14.6
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	64.65 ±2.35b	+25.3	-40.2
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	78.53 ±7.69b	-9.31	-27.4
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	98.65 ±3.95b	+13.9	-8.75
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	87.31 ±7.75b	+0.81	-19.2
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	98.36 ±8.66b	+13.6	-9.01
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	94.36 ±7.55b	+8.96	-12.7
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	142.36 ±3.28 b	+64.3	+31.7
	G11 (R)	86.6 ±9.71a	---	-20
	G12 (R+ AAS)	108.11 ±8.97b	+24.8	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP (ipriflavona), R (ração).

De acordo com os resultados apresentados pela tabela 1 observou-se que o grupo (G2) tratado com o medicamento Kraftol com a dose 2 apresentou uma redução de 40,9% na concentração de colesterol aos 7 dias. Este resultados foi de certa forma melhor em relação ao grupo G1 (tratado com Kraftol com dose 1).

Para a o grupo que foi tratado com Ipriflavona (G4) observou uma redução de 35,4% na concentração de colesterol aos 7 dias e aos 14 dias houve uma redução de 40,2%. Estes resultados foram mais consideráveis que os resultados obtidos no grupo G3.

Dos extratos testados isoladamente, o grupo tratado com o extrato de Quina-amarela apresentou uma redução de 30,1% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 12,7% aos 14 dias. Sendo mais eficaz para redução deste parâmetro do que os grupos tratados com extrato de guaraná (G7), extrato de noz de cola(G8) e do extrato 4 (G10).

Na tabela 2 encontram-se registrados os valores médios da concentração de triacilgliceróis e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 2 - Valores médios da concentração de triacilgliceróis e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamentos diferentes por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Triacilgliceróis		% variação	
		mg/dL		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	67	±7.51ab	+0.66	-7.27
	G2 (R + AAS)	60.33	±2.15*ab	-9.35	-16.5
	G3 (R + AAS)	73.06	±5.15ab	+9.76	1.1
	G4 (R + AAS)	66.86	±2.52ab	+0.45	-7.47
	G5 (R + AAS)	65.93	±6.89ab	-0.94	-8.76
	G6 (R + AAS)	76.3	±2.34a	+14.63	+5.59
	G7 (R + AAS)	61.85	±4.04*ab	-7.07	-14.4
	G8 (R + AAS)	70.95	±4.86ab	+6.59	-1.81
	G9 (R + AAS)	64.66	±5.32*ab	-2.85	-10.51
	G10 (R + AAS)	70.66	±5.49ab	+6.15	-2.21
	G11 (R)	66.56	±5.83ab	---	-7.88
G12 (R+ AAS)	72.26	±2.45ab	+8.56	---	
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	108.73	±3.49*c	+83.41	+87.69
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	118.13	±1.67*c	+99.27	+103.91
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	123.16	±15.15*bc	+107.72	+112.6
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	84.23	±7.87*d	+42.08	+45.39
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	82.06	±8.28*d	+38.42	+41.65
	G6 (RAAS+Omeprazol)	79.28	±8.38*d	+33.73	+36.85
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	135.26	±27.37*ab	+128.17	+133.48
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	119.6	±8.83*c	+101.75	+106.45

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

Tabela 2 - (continuação)

7	G9 (R+AAS + Extrato 3)	123.28 ±3.2*bc	+107.96	+112.8
	G10 (R+AAS+ Extrato 4)	148.9 ±5.96*a	+151.18	+157.03
	G11 (R)	59.28 ±3.49e	---	+2
	G12 (R+ AAS)	57.93 ±7.1e	+2.27	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	78.08 ±6.81*abc	+12.94	+56
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	59.03 ±5.71*de	-14.61	+17.94
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	86.93 ±4.32*a	+25.74	+73.68
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	70.76 ±3.49*bcd	+2.35	+41.37
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	77.03 ±9.32*abc	+11.42	+53.9
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	82.2 ±6.82*ab	+18.9	+64.23
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	81.83 ±3.71*ab	+18.37	+63.49
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	65.86 ±9.72*cd	-4.73	+31.58
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	87 ±7.25*a	+25.84	+73.82
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	76.46 ±3.58*abc	+10.6	+52.76
	G11 (R)	69.13 ±7.71*bcd	---	+38.12
	G12 (R+ AAS)	50.05 e	-27.6	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

De acordo com os resultados obtidos o grupo que foi tratado com Kraftol + sintéticos com a dose 2 aumentou em 103,91% as concentrações de triacilgliceróis aos 7 dias e apresentou um aumento de 17,94% aos 14 dias na concentração de triacilgliceróis. Estes resultados foram superiores aos resultados apresentado pelo grupo (G1) tratado com Kraftol + sintéticos com a dose 1. Este resultado pode ser um efeito colateral sério deste medicamento.

O grupo tratado com Ipriflavona apresentou um aumento de 112,6% na concentração triacilgliceróis aos 7 dias e aos 14 dias houve uma aumento de 73,68%. A dose 1 de ipriflavona apresentou uma maior influência na elevação da concentração de triacilgliceróis do que a dose 2 do G4.

O grupo tratado com a associação dos três extratos apresentou um aumento de 157,03% na concentração de triacilgliceróis aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 52,76%. Já o grupo tratado com extrato de quina-amarela apresentou um aumento de 112,8% aos 7 dias na concentração de triacilgliceróis e um aumento de 73,82% aos 14 dias. Estes são efeitos colaterais sérios que devem ser estudados.

Na tabela 3 estão representados os valores médios da concentração de glicose e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 3 - Valores médios da concentração de glicose de ratos machos e a % variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Glicose		% variação	
		mg/dL		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	101.58	±5.7a	13.84	-16.01
	G2 (R + AAS)	102.43	±4.66a	14.79	-15.31
	G3 (R + AAS)	99.96	±2.28a	12.02	-17.35
	G4 (R + AAS)	94.48	±5.91a	5.88	-21.88
	G5 (R + AAS)	90.68	±4.99a	1.62	-25.02
	G6 (R + AAS)	98.26	±4.18a	10.11	-18.75
	G7 (R + AAS)	106.08	±5.1a	18.88	-12.29
	G8 (R + AAS)	117.43	±5.2a	31.6	-2.91
	G9 (R + AAS)	90.73	±4.81a	1.68	-24.98
	G10 (R + AAS)	105.01	±5.15a	17.68	-13.17
	G11 (R)	89.23	±1.42a	---	-26.22
G12 (R+ AAS)	120.95	±6.39a	35.54	---	
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	128.41	±17.37*a	43.99	-44.58
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	129.16	±11.35*g	-43.66	-44.25
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	157.21	±26.08*a	-31.43	-32.15
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	172.8	±15.48*bcd	-24.63	-25.42
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	237.23	±19.05def	+3.46	+2.38
	G6 (RAAS+Omeprazol)	154.81	±13.74*ab	-32.47	-33.18
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	183.05	±17.63cdef	-20.16	-21
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	280.11	±7.48*fg	+22.16	+20.88

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

Tabela 3 - (continuação)

7	G9 (R+AAS + Extrato 3)	56.7 ±20.86*bcdef	+1.05	-75.52
	G10 (R+AAS+ Extrato 4)	85.88 ±3.4*abc	-75	-62.93
	G11 (R)	229.28 ±10.39bcdef	---	-1.048
	G12 (R+ AAS)	231.71 ±30.72bcdef	1.05	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	314 ±34.28*de	+31.44	+25
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	142.66 ±28.23*de	-40.27	-43.13
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	258.48 ±68.93d	+8.2	+3.02
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	198.43 ±25.43*cd	-16.93	-20.9
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	205.1 ±91.97*ab	-14.14	
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	274.76 ±66.44d	+15.02	+9.51
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	217.5 ±37.66*bcd	-8.9	-13.3
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	183 ±44.44*cd	-23.39	-27.05
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	225.41 ±60.31f	-5.6	-10.15
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	273.51 ±32.79ef	+14.49	+9.02
	G11 (R)	238.88 ±9.48ab	---	-4.78
	G12 (R+ AAS)	250.88 ±18.81a	-5.02	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que o grupo (G2) tratado com o Kraftol na dose 2 apresentou uma redução de 44,25% aos 7 dias na concentração de glicose e aos 14 dias uma redução de 43,13%. Estes valores foram significativos para o parâmetro glicose.

O grupo tratado com Ipriflavona com a dose 2 aos 7 dias apresentou uma redução de 25,42 % na concentração de glicose e aos 14 dias uma redução de 20,9%. Portanto o tratamento com a dose 2 foi mais significativo que o tratamento com a dose 1 para o parâmetro glicose.

Para o parâmetro glicose o extrato de quina-amarela reduziu em 75,52% a concentração de glicose aos 7 dias e aos 14 dias reduziu 10,15%.

Na tabela 4 encontram-se registrados os valores médios de fosfatase alcalina e a % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tabela 4 - Valores médios da concentração de fosfatase alcalina e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias

Tempo (dias)	Tratamento	Fosfatase alcalina		% variação	
		mg/dL		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	60.8	±4.83f	+3.84	+6.18
	G2 (R + AAS)	60.3	±5.27f	+2.98	+5.3
	G3 (R + AAS)	60.5	±3.95f	+3.33	+5.65
	G4 (R + AAS)	64.78	±4.43ef	+10.64	+13.13
	G5 (R + AAS)	71.03	±3.68*def	+21.31	+24.04
	G6 (R + AAS)	89.53	±4.7*bcd	+52.91	+56.35
	G7 (R + AAS)	81.75	±6.4*bcd	+39.62	+42.76
	G8 (R + AAS)	95.91	±3.15*a	+63.8	+67.49
	G9 (R + AAS)	92.78	±5.94*ab	+58.46	+62.03
	G10 (R + AAS)	76.28	±2.45*cde	+30.28	+33.21
	G11 (R)	58.55	±2.34f	---	+2.25
G12 (R+ AAS)	57.26	±5.66f	+2.2	---	
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	112.25	±5.26*ab	-5.45	+283.76
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	99.55	±6.96*bc	-16.15	+240.34
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	76.4	±3.64*e	-35.65	+161.19
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	73.75	±4.7*e	-37.88	+152.13
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	93.48	±6.02*c	-21.26	+219.58
	G6 (RAAS+Omeprazol)	91.01	±6.58*cd	-23.34	+211.14
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	79.43	±5.45*de	-33.1	+171.55
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	67.98	±4.4*e	-42.74	+132.41

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

Tabela 4 - (continuação)

7	G9 (R+AAS + Extrato 3)	77.45 ±5.11*de	-34.76	+164.78	
	G10 (R+AAS+ Extrato 4)	74.51 ±5.45*e	-37.24	+154.73	
	G11 (R)	118.73 ±5.07*a	---	+306	
	G12 (R+ AAS)	29.25 ±5.82f	-75.36	---	
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	129.08 ±24.39*a	+159.97	+112	
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	118.56 ±8.48*a	+138.79	+94.83	
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	85.43 ±12.11*b	+72.06	+40.39	
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	49.81 ±8.78*e	+0.32	+18.14	
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	66.26 ±9.94d	+33.45	+9.97	
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	51.06 ±4.73*e	+2.83	-16.08	
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	69.93 ±7.7*cd	+40.43	-14.92	
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	69.73 ±6.27*cd	+22.31	+14.59	
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	82.33 ±9.97*bc	+65.82	+35.29	
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	72.85 ±8.65*bcd	+46.72	+19.72	
	G11 (R)	49.65 ±6.18*e	---	-18.4	
	G12 (R+ AAS)	60.85 ±4.67de	+22.55	---	-----

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Extrato 1 (guaraná), extrato 2 (noz de cola), extrato 3 (quina amarela), extrato 4 (associação dos 3 extratos), dose 1(0,25 mL), dose (0,5mL) omeprazol (20 mg/Kg), IP(ipriflavona), R (ração).

De acordo com a tabela 4 observou-se que no tempo zero o grupo G1 apresentou atividade de $60,8 \pm 4,83$ para a enzima fosfatase alcalina e $60,3 \pm 5,27$ para o grupo G2.

Aos 7 dias o grupo G1 tratado com Kraftol + sintéticos apresentou um aumento de 283,76% na atividade da enzima fosfatase alcalina e o grupo G2 tratado com Kraftol + sintéticos com a dose 2 aumentou 240,34% a atividade da enzima. Aos 14 dias o grupo G1 apresentou um aumento de 112% e o grupo G2 um aumento de 94,83% na atividade da enzima.

A fosfatase alcalina está amplamente distribuída nos tecidos humanos notadamente na mucosa intestinal, fígado, canalículos biliares, túbulos renais, baço e nos osteoblastos, leucócitos e placenta. Está associada ao transporte lipídico no intestino e com processos de calcificação óssea por se localizar nos osteoblastos, onde ocorre a formação óssea. Como a fosfatase está localizada nas membranas de revestimento dos canalículos biliares a enzima está elevada nas desordens do trato biliar; o que provoca a destruição intra hepática. Estes aumentos são derivados à incremento da síntese desta enzima, retenção dos ácidos biliares no fígado, que solubilizam a fosfatase alcalina, e a remove da membrana plasmática dos hepatócitos, regurgitação da enzima para a circulação pelo impedimento da excreção.

A hiperfosfatemia alcalina ocorre pelo uso de fármacos como amoxicilina, antifúngicos, benzodiazepínicos, eritromicina, esteróides anabolizantes, estrógenos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sulfoniluréias, antiinflamatórios não esteróides (MOTTA, 2003).

O grupo tratado G3, G4 e G5, observou no tempo zero, onde os animais ainda não haviam recebido os tratamentos apresentaram as atividades da enzima respectivamente $60,5 \pm 3,95$; $64,78 \pm 4,43$; $71,03 \pm 3,68$. Aos 7 dias o grupo G3 apresentou um aumento de 161,19% na atividade da enzima, aos 14 dias um aumento de 40,39%. O grupo G4 aos 7 dias pode-se observar um aumento de 152,13% na atividade da enzima e aos 14 dias um aumento de 18,14%. O grupo G5 tratado com Ipriflavona e Kraftol aos 7 dias apresentou um aumento de 219,58% e aos 14 dias um aumento 9,97% na atividade da enzima fosfatase alcalina.

Portanto observou-se que o tratamento com a dose de Ipriflavona apresentou uma maior influência sobre o aumento da atividade da fosfatase alcalina.

Ao se testar separadamente cada extrato (G7,G8, G9, G10) e comparando ao grupo G10, observou-se que o grupo G9 tratado com o extrato Quina-amarela foi o que apresentou um maior aumento na atividade da enzima fosfatase alcalina, aos 7 dias aumentou em 164,78%, e aos 14 dias 35,24%.

Com relação ao grupo tratado com o medicamento omeprazol, no tempo onde os animais não tinham recebido o tratamento observou-se que a atividade da enzima foi 81, 75±6, 4. Aos 7 dias observou-se um aumento de 211,14 na atividade da enzima e aos 14 dias uma redução de 16,08%. De acordo com os resultados obtidos os extratos e o medicamento omeprazol estimulam o aumento na atividade da enzima fosfatase alcalina.

Na tabela 5 encontram-se registrados os valores médios de TGP e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamentos diferentes durante 14 dias.

De acordo os resultados obtidos na tabela 5 observou-se que no tempo zero onde os animais ainda não haviam recebido tratamento o grupo G1 apresentou atividade de 58, 35±4, 58 e o grupo G2 65, 26±8, 28 para a enzima TGP. Aos 7 dias observou-se que o grupo o grupo G1 que recebeu o tratamento com Kraftol + sintéticos apresentou uma redução de 27,71% na atividade da enzima e o grupo G2 reduziu a atividade reduziu a atividade desta enzima em 32,96%. Aos 14 dias o grupo G1 apresentou um aumento de 13% na atividade da enzima TGP e o grupo G2 reduziu a atividade da enzima em 4,25%.

O grupo G3 aos 7 dias apresentou uma redução na atividade da enzima em 27,46% e o grupo G4 reduziu em 28,11%. Aos 14 dias observou-se que o grupo G3 apresentou um aumento de 1,81% na atividade da enzima TGP e o grupo G4 tratado com ipriflavona com dose 2 apresentou uma redução de 8,8%. Portanto a dose 2 de forma mais eficaz a atividade da enzima TGP em relação ao grupo G3 que recebeu a dose 1.

O grupo G5 tratado com Ipriflavona e Kraftol + sintéticos observou-se uma redução de 26,22% na atividade da enzima e aos 14 dias houve

uma redução de 1,42%. Com relação aos grupo que receberam os extratos como tratamento pode-se observar que aos 7 dias o grupo G7 apresentou uma redução de 24,08% na atividade da enzima TGP, o grupo G8 apresentou um uma redução de 23,27%, o grupo G9 reduziu em 33,26% a atividade da enzima e o grupo G10 reduziu em 16,07% a atividade desta enzima. Aos 14 dias o grupo G7 (extrato de guaraná) apresentou uma maior redução na atividade da enzima (TGP 55,07%). E o grupo G10 aos 14 dias provocou um aumento de 13,82% na atividade da enzima.

O grupo que recebeu como tratamento o Omeprazol observou-se uma redução de 34,07% na atividade da enzima aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 11,54% na atividade desta enzima.

O aumento na atividade de TGP significa que na lesão hepática elas são liberadas para a circulação. Nos níveis de hepatite viral aguda, outras hepatites, cirrose de qualquer etiologia e colestase estra hepática aguda. Na distrofia muscular progressiva e dermatomiosite ocorrem elevações de TGP. Na embolia pulmonar aumenta de 2 a 3 vezes a sua atividade, na pancreatite aguda aumentos moderados de 2 a 5 vezes o valor normal. Muitas vezes ocorrem valores falsamente aumentados na presença de etanol. (MOTTA, 2003).

Tabela 5 - Valores médios de TGP e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a tratamentos diferentes durante 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	TGP		% variação	
		mg/dL	G11	G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	58.35	±4.58*bc	-20.35	+23.54
	G2 (R + AAS)	65.26	±8.28*ab	-10.92	+38.17
	G3 (R + AAS)	56.18	±4.06*cd	-26.33	+18.94
	G4 (R + AAS)	62.46	±4.42*bc	-14.74	+32.24
	G5 (R + AAS)	50.01	±3.16*de	-31.73	+5.88
	G6 (R + AAS)	61.03	±4.48*bc	-16.69	+29.21
	G7 (R + AAS)	55	±5.02*cde	-24.92	+16.45
	G8 (R + AAS)	62.63	±3.34*bc	-14.5	+32.6
	G9 (R + AAS)	56.1	±1.77*cd	-23.42	+18.78
	G10 (R + AAS)	61.45	±3.71*bc	-16.12	+30.1
	G11 (R)	73.26	±7.51*a	---	+55.11
G12 (R+ AAS)	47.23	±2.5e	-35.53	----	
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	35.53	±2.33*bc	+12.68	-27.71
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	32.95	±1.71*c	+4.5	-32.96
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	35.65	±4.93*bc	+13.06	-27.46
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	35.33	±2.96*bc	+12.05	-28.11
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	36.26	±1.81*bc	+15	-26.22
	G6 (RAAS+Omeprazol)	32.4	±1.88*c	+2.75	-34.07
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	37.31	±2.09*bc	+18.33	-24.08
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	37.71	±2.71*bc	+19.6	-23.27

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 5 - (continuação)

7	G9 (R+AAS + Extrato 3)	32.8 ±1.91*c	+4.02	-33.26
	G10 (R+AAS+ Extrato 4)	41.25 ±1.01*ab	+30.82	-16.07
	G11 (R)	31.53 ±3.73*c	---	-36
	G12 (R+ AAS)	49.15 ±4.88a	+55.88	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	43.66 ±5.4*bc	-7.5	+13
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	36.91 ±2.37cd	-21.8	-4.25
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	39.25 ±4.25bcd	-16.84	1.81
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	35.15 ±3.6d	-25.52	-8.81
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	38 ±6.63cd	-19.49	-1.42
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	43 ±3.33*bcd	-8.89	11.54
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	59.78 ±3.14*a	-26.65	+55.07
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	35.33 ±6.88d	-25.14	-8.35
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	36.33 ±6.68cd	-23.02	-5.75
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	43.88 ±5.43*cb	-7.02	+13.82
	G11 (R)	47.2 ±3.74*b	---	+22.43
	G12 (R+ AAS)	38.55 ±5.3cd	-18.32	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Na tabela 6 encontram-se registrados os valores médios da atividade da enzima TGO de ratos machos e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos.

De acordo com a tabela 36 pode-se observar que aos 7 dias o grupo G1 apresentou uma redução de 9,5% na atividade da enzima TGO e o grupo G2 reduziu em 26,5% atividade desta enzima. Aos 14 dias o grupo G1 reduziu 2,83% a atividade da enzima TGO e o grupo G2 uma redução de 13,58%. A dose 2 do medicamento Kraftol + sintéticos foi mais significativa na redução da atividade da enzima TGO.

Em relação ao tratamento como flavonóide Ipriflavona aos 7 dias o grupo G3 apresentou uma redução de 4,02% e o grupo G4 uma redução de 28,85%. Ao associar Kraftol + sintéticos e Ipriflavona (G5), observou-se uma redução de 36,28% aos 7 dias. Aos 14 dias o grupo G3 apresentou uma redução uma de 12,19%, o grupo G4 apresentou uma redução de 6,89% e o grupo G5 reduziu em 0,29% a atividade da enzima TGO. Como mostra os resultados a associação do medicamento Kraftol + sintéticos com a Ipriflavona reduziu de forma expressiva a atividade a enzima TGO.

O grupo G7 tratado com extrato de guaraná aos 7 dias apresentou um aumento de 5,75% e aos 14 dias um aumento de 48,22%. O grupo G8 tratado com extrato de Noz de cola apresentou uma redução de 14,52% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 26,92% na atividade da enzima TGO. Já grupo G9 tratado com extrato de Quina-amarela provocou uma redução de 37,41% na atividade desta enzima e aos 14 dias uma redução de 1,82%. O extrato de guaraná apresentou uma maior aumento na atividade desta enzima e extrato de quina-amarela apresentou uma maior redução.

Tabela 6 - Valores médios da atividade da enzima TGO em ratos machos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	TGO		% variação	
		mg/dL		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	84.98	±6.45*cd	-16.16	-17.2
	G2 (R + AAS)	98.7	±5.43abc	-2.62	-3.84
	G3 (R + AAS)	86.71	±2.2*bcd	-14.45	-15.52
	G4 (R + AAS)	76.48	±7.68*de	-24.54	-25.49
	G5 (R + AAS)	92.31	±12.73*bcd	-8.92	-10.07
	G6 (R + AAS)	98.91	±6.76abc	-2.41	-3.64
	G7 (R + AAS)	66.28	±8.36*e	-34.6	-35.43
	G8 (R + AAS)	88.6	±2.57*bcd	-12.58	-13.68
	G9 (R + AAS)	91.38	±6.74*bcd	-9.84	-10.97
	G10 (R + AAS)	113.21	±2.08*a	+11.69	+10.28
	G11 (R)	101.36	±4.22abc	---	-1.25
G12 (R+ AAS)	102.65	±4.41ab	-1.27	---	
7	G1 (R+AAS+ Kraftol dose1)	112.35	±13.59*bc	+71.05	-9.5
	G2 (R+AAS+ Kraftol dose 2)	91.25	±9.93*de	+38.93	-26.5
	G3 (R+AAS+IP- dose 1)	119.16	±9.07abc	+81.42	-4.02
	G4 (R+AAS+ IP- dose 2)	88.21	±6.3*e	+34.3	-28.95
	G5 (R+AAS+IP+Kraftol)	79.11	±2.95*ef	+20.44	-36.28
	G6 (RAAS+Omeprazol)	117.26	±17.65abc	+78.53	-55.55
	G7 (R+ AAS + Extrato 1)	131.3	±9.19a	+99.9	+5.75
	G8 (R+ AAS + Extrato 2)	106.13	±3.49*cd	+61.58	-14.52

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 6 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	77.71 ±7.81*ef	+18.31	-37.41
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	88.78 ±2.39*e	+35.17	-28.49
	G11 (R)	65.68 ±6.48*f	---	-47
	G12 (R + AAS)	124.16 ±15.77ab	+89.03	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	77.03 ±17.85e	-10.63	-2,83
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	69.51 ±6.16*e	-19.36	-13.58
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	69.61 ±5.81*e	-19.24	-12.19
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	73.81 ±3.38e	-14.37	-6.89
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	79.05 ±8.21de	-8.29	-0.29
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	108.15 ±13.63*ab	-25.46	+36.41
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	117.51 ±19.26*a	+36.32	+48.22
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	100.63 ±17.44*abc	-16.74	+26.92
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	77.83 ±6.52e	-9.7	-1.82
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	95.41 ±10.7*bcd	-10.68	+20.34
	G11 (R)	86.2 ±3.79cde	---	+8.72
	G12 (R+ AAS)	79.28 ±7.93de	-9.28	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Com relação ao fármaco Omeprazol (G6) aos 7 dias reduziu a atividade da enzima TGO em 55,55% e aos 14 dias aumentou a atividade da enzima em 36,41%.

Estes resultados indicam que fármacos e fitoterápicos com atividade antiulcerativa parecem reduzir aos 7 dias a atividade da enzima TGO e aumentar um pouco a atividade aos 14 dias. Estas variações não parecem causar danos teciduais.

Na tabela 7 encontram-se registrados os valores médios de leucócitos e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 7 - Valores médios de leucócitos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	<i>Leucócitos</i>		% variação	
		p/mm ³		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	12533.33	±1713.08d	+45.87	-1.05
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	11833.33	±877.87f	+37	-6.57
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	13996.67	±897.58a	+62.4	+10.44
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	13516.67	±730.52b	+57.32	+6.71
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	11825	±1015.75	+37.63	-6.64
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	10116.67	±186.18*j	+17.74	-20.13
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	10583.33	±496.65h	+23.18	-16.44
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	12308.33	±972.83e	+43.25	-2.82
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	11040	±961.6g	+28.44	-91
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	10291.67	±549.92i	+19.78	-18.74
	G11 (R)	8591.66	±657.58*c	---	-32.17
	G12 (R+ AAS)	12666.67	±500.66k	+47.42	---
7	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	6816.66	±2639.44i	-3.30	-4.55
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	7675	±3997.59e	+8.86	+7.46
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	9575	±866.45*b	+35.81	+34
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	7900	±2344.78d	+12.05	+10.61
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	6391.66	±1333.57j	-10.5	-10.5
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	5875	±1715.44k	-16.66	-17.73
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	5608.33	±874.88L	-20.44	-21.47
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	7416.66	±1351.91f	+1.37	+3.85

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 7 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	9966.66 ±235.93*a	+41.37	+39.55
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	9491.66 ±665.14*c	+34.63	+32.9
	G11 (R)	7050 ±1954.73h	---	-1
	G12 (R + AAS)	7141.66 ±1698.65g	+1.3	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	6700 ±1287.63h	-9.45	-11
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	5600 ±1545.96j	-24.32	-25.49
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	7250 ±1632.78f	-2.02	-3.54
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	8941.66 ±1961.22a	+20.83	19.95
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	5583.33 ±2318.76L	-24.54	-25.72
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	5466.66 ±2509.51k	-26.12	-27.72
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	6166.66 ±1337.41i	-16.66	-17.96
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	6775 ±1386.99g	-8.44	-9.86
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	8716.66 ±776.79b	+17.77	15.96
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	8658.33 ±2389.09c	+17	15.18
	G11 (R)	7400 ±2316.89e	---	-1.55
	G12 (R+ AAS)	7516.66 ±2389.09d	+1.57	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

De acordo com a tabela 7 observou-se que aos 7 dias o grupo G1 apresentou um redução de 4,55% no número de leucócitos e aos 14 dias uma redução de 11%. Já o grupo G2 apresentou um aumento de 7,46% no número de leucócitos aos 7 dias e uma redução de 25,49% aos 14 dias. O grupo G2 tratado com a dose 2 apresentou uma redução significativa no número de leucócitos.

Ao se comparar os tratamentos com Ipriflavona pode-se observar que o grupo G3 aumentou o número de leucócitos em 34 % aos 7 dias e uma redução aos 14 dias de 6,54%. O grupo G4 apresentou um aumento de 10,61% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 19,95% no número de leucócitos. O grupo G5 tratado com Kraftol e Ipriflavona aos 7 dias observou-se um redução de 10,5% e aos 14 dias uma redução de 25,72% no número de leucócitos.

O grupos tratados com os extratos separadamente também apresentaram resultados muito significativos. O grupo G7 apresentou uma redução de 21,47% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 17,96% no número de leucócitos. O grupo G8 aos 7 dias aumentou o número de leucócitos em 3,85% e reduziu em 9,86% aos 14 dias. O grupo G9 tratado com extrato de Quina-amarela aos 7 dias aumentou em 39,55% o número de leucócitos e aos 14 dias aumentou 15,96%. Já o grupo G10 tratado com a associação dos três extratos aos 7 dias aumentou em 32,95 o número de leucócitos e aos 14 dias aumentou em 15,18%. Durante o período experimental o grupo G7 apresentou maior redução no número de leucócitos.

Observa-se também que o grupo tratado com Omeprazol aos 7 dias apresentou uma redução de 17,73% no número de leucócitos e aos 14 dias uma redução de 27,72%.

Tanto o medicamento Kraftol quanto o extrato de guaraná reduziram o número de leucócitos.

Na tabela 8 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de neutrófilos e a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 8 - Valores médios da percentagem de neutrófilos (%) e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Neutrófilos		% variação	
		%		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	12.16	±3.92a	-25.53	-19.15
	G2 (R + AAS)	20.16	±6.24a	23	28.73
	G3 (R + AAS)	13.5	±6.71a	-17.33	-13.79
	G4 (R + AAS)	15	±3.63a	-8.14	-4.21
	G5 (R + AAS)	9.83	±4.53a	-39.8	-37.22
	G6 (R + AAS)	16.83	±8.08a	3.06	7.47
	G7 (R + AAS)	15.33	±7.31a	-6.12	-2.1
	G8 (R + AAS)	19.66	±3.82a	20.39	25.54
	G9 (R + AAS)	12	±5.65a	-26.51	-23.37
	G10 (R + AAS)	9	±1.89a	-44.88	-42.5
	G11 (R)	16.33	±6.59a	---	4.27
	G12 (R+ AAS)	15.66	±3.26a	-4.1	---
7	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	12.66	±4.36a	-17.41	-37.72
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	22.16	±12.17a	44.55	9
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	13.83	±6.67a	-9.78	-31.97
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	23.33	±5a	52.18	14.75
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	15.66	±6.15a	2.15	-22.97
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	22.83	±6.24a	48.92	12.29
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	19	±5.21a	23.93	-6.54
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	19	±4.93a	23.93	-6.54

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 8 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	21.66 ±10.63a	41.29	6.54
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	19.83 ±3.2a	29.35	-2.45
	G11 (R)	15.33 ±3.65a	---	-25
	G12 (R + AAS)	20.33 ±7.07a	32.61	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	16.33 ±7.06a	10.11	-4
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	13.83 ±6.04a	-6.74	-18.64
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	17 ±8.41a	14.63	0
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	12.66 ±5.27a	-14.63	-25.52
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	12.16 ±6.55a	-18	-28.47
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	16.66 ±7.33a	12.33	-2
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	11.83 ±10.36a	-20.22	-30.41
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	23 ±30.01a	55.09	35.29
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	20.66 ±10.63a	39.31	21.52
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	12.33 ±3.2a	-16.85	-27.41
	G11 (R)	14.83 ±3.65a	---	-12.76
	G12 (R+ AAS)	17 ±7.07a	14.63	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

De acordo com a tabela 8, o grupo G1 apresentou u uma redução de 37,72% a percentagem de neutrófilos e aos 14 dias reduziu em 4%. O grupo G2 aumentou a percentagem de neutrófilos em 9% aos 7 dias e aos 14 dias reduziu em 18,64%. Observou-se que o medicamento Kraftol na dose 2 (0,5 mL) apresentou uma maior redução na percentagem de neutrófilos no período experimental.

Ao se comparar os grupo que receberam tratamento com o flavonóide Ipriflavona, o grupo G3 apresentou uma redução de 31,97% na percentagem de neutrófilos aos 7 dias e aos 14 dias não houve alteração. O grupo G4 apresentou aumento de 14,75% aos 7 dias na percentagem de neutrófilos e aos 14 dias uma redução de 25,52%. O grupo G5 tratado com associação de Kraftol e Ipriflavona apresentou uma redução de 22,95% na percentagem de neutrófilos aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 28,47%.

O grupo G7 tratado com extrato de guaraná aos 7 dias apresentou uma redução de 6,54% na percentagem de neutrófilos e aos 14 dias uma redução de 30,41%. O grupo G8 apresentou uma redução de 6,54% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 35,29% na percentagem de neutrófilos. Este apresenta como principal princípio ativo a cafeína, vários estudos na literatura comprovam o efeitos farmacológicos da cafeína, sendo um deles o seu efeito antiinflamatório.

O grupo G9 apresentou aos 7 dias um aumento de 6,54% e aos 14 dias um aumento de 21,52% na percentagem de neutrófilos. O grupo G10 aos 7 dias apresentou uma redução na percentagem de neutrófilos de 2,45% e aos 14 dias de 27,41%.

O grupo tratado com o Omeprazol apresentou um aumento de 12,29% na percentagem de neutrófilos aos 7 dias e aos 14 dias reduziu 2%.

Os neutrófilos são um dos tipos de leucócitos mais numerosos no adulto humano oscilando entre 45 e 70%. Desempenham através da fagocitose função essencial na luta contra agressões de microrganismos. Certos estados patológicos como nas infecções graves podem conter granulações tóxicas. O aumento do número de neutrófilos constitui a neutrofilia acima de 70% e a neutropenia que é a diminuição de neutrófilos

abaixo de 45% (MILLER, 1999). Em muitas doenças inflamatórias (gastrointestinal, respiratória, urinária) o neutrófilos migram para o epitélio e se acumulam no lúmen (WITKO-SARSAT, et al., 2000).

Na tabela 9 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de linfócitos e a % de variação de ratos machos submetidos a diferentes tratamentos durante 14 dias.

Tabela 9 - Valores médios de linfócitos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Linfócitos		% variação	
		%		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	85.66	±8.78a	+8.7	-5.05
	G2 (R + AAS)	73.5	±6.47a	+1.85	-9.62
	G3 (R + AAS)	82.33	±8.11a	+14.09	+1.22
	G4 (R + AAS)	81.66	±3.72a	+13.16	+0.4
	G5 (R + AAS)	78.16	±17.96a	+8.31	-3.89
	G6 (R + AAS)	77.16	±3.86a	+6.92	-5.12
	G7 (R + AAS)	77.16	±4.4a	+6.92	-5.12
	G8 (R + AAS)	74.83	±2.31a	+3.7	-7.99
	G9 (R + AAS)	83	±7.29a	+15.02	+2.05
	G10 (R + AAS)	87.5	±1.37a	+21.25	+7.58
	G11 (R)	72.16	±15.02a	---	-11.27
G12 (R+ AAS)	81.33	±2.25a	+12.7	---	
7	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	83	±5.17a	+7.56	+11.17
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	71.33	±14.69a	-7.55	-4.46
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	79.16	±3.76a	+2.59	+6.02
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	72.5	±7.58a	-6.03	-2.89
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	78.66	±6.12a	+1.94	+5.35
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	73.66	±6.77a	-4.53	+1.33
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	78.5	±7.47a	+1.73	+5.14
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	76.33	±4.58a	-1.07	+2.23

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 9 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	76.16 ±2.92a	-1.29	+2
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	76.33 ±8.01a	-1.07	+2.23
	G11 (R)	77.16 ±6.21a	---	+3
	G12 (R + AAS)	74.66 ±8.52a	-3.24	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	80.83 ±14.08a	+14.11	-0,4
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	83.66 ±7.85a	+18.11	+3.08
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	80.83 ±8.79a	+14.11	-0.4
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	83.5 ±3.56a	+17.88	+2.88
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	84.83 ±7.13a	+19,76	+4.52
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	80.83 ±8.79a	+14.11	-0.4
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	82.5 ±9.85a	+16.47	+1.65
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	72.5 ±34.17a	+2.35	-10.67
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	77 ±11.59a	+8.71	-5.12
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	85.33 ±3.32a	+20.47	+5.13
	G11 (R)	70.83 ±27.59a	---	-12.72
	G12 (R+ AAS)	81.16 ±7.13a	+14.58	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

De acordo com os resultados obtidos na tabela 9 pode-se observar que O grupo G1 apresentou um aumento de 11,17% na percentagem de linfócitos aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 0,4%. O grupo G2 apresentou uma redução de 4,46% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 3,08% na percentagem de linfócitos.

Ao se comparar o grupos G3,G4,G5 observou-se que aos 7 dias o grupo G3 apresentou um aumento de 6,02% e aos 14 dias uma redução de 0,4%. O grupo G4 aos 7 dias reduziu em 2,89% e aos 14 dias aumentou em 2,88% a percentagem de linfócitos. Já o grupo G5 apresentou um aumento de 5,35% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 4,52%.

O grupo tratado com extrato de guaraná (G7) aos 7 dias aumentou em 5,14% a percentagem de linfócitos e aos 14 dias aumentou em 1,65%. O grupo tratado com extrato de noz de cola apresentou um aumento de 2,23% aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 10,67% na percentagem de linfócitos. E o grupo tratado com a quina-amarela aos 7 dias apresentou um aumento de 2% e aos 14 dias uma redução de 5,12% na percentagem de linfócitos. Já o grupo tratado com a associação dos três extratos apresentou um aumento de 2,7% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 5,13%.

O grupo tratado com o medicamento Omeprazol observou-se que aos 7 dias aumentou 1,33% e aos 14 dias uma redução de 0,4% na percentagem de linfócitos. Ao se comparar os grupos pode-se afirmar que o extrato de noz de cola e de quina-amarela, o medicamento Kraftol na dose 1 e a Ipriflavona na dose 1 apresentaram resultados semelhantes ao do medicamento Omeprazol.

A linfocitose consiste no aumento de linfócitos acima de 35% em humanos adultos ou acima de 45% nas crianças até 3 anos de idade. São as principais causa: convalescença de infecções agudas, infecções crônicas, leucemias linfocítica e linfomas, linfocitose acompanhada de neutropenia. A linfocitopenia é encontrada em estados de imunodeficiência, cirrose hepática e vários tipos de câncer (MILLER,2003).

Na tabela 10 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de eosinófilos de ratos machos a % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamento durante 14 dias.

Tabela 10 - Valores médios de eosinófilos e % de variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias.

Tempo (dias)	Tratamento	Linfócitos		% variação	
		%		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	0.33	±0.51*a	-78	-0.33
	G2 (R + AAS)	1	±1.09a	-33.33	-33.33
	G3 (R + AAS)	0.66	±0.81a	-56	-56
	G4 (R + AAS)	1	±0.63a	-33.33	-33.33
	G5 (R + AAS)	0.66	±0.81a	-56	-56
	G6 (R + AAS)	1.83	±0.75a	+22	+22
	G7 (R + AAS)	1.5	±1.04a	0	0
	G8 (R + AAS)	1.33	±1.21a	-11.33	-11.33
	G9 (R + AAS)	1.5	±1.04a	0	0
	G10 (R + AAS)	1	±0.63a	-33.33	-33.33
	G11 (R)	1.5	±0.54a	---	0
	G12 (R+ AAS)	1.5	±1.64a	0	---
7	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	0	±0*a	0	0
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	1	±1.26a	-50	-33.33
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	2.33	±0.81a	+16.5	+55.33
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	1.16	±0.98a	-42	-22.66
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	0.83	±1.6a	-58.5	-44.66
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	1	±1.26a	-50	-33.33
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	0.66	±0.51a	-67	-56
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	1	±0.89a	-50	-33.33

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 10 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	1.66 ±1.21a	-17	+10.66
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	1.66 ±1.36a	-17	+10.66
	G11 (R)	2 ±1.26a	---	-33
	G12 (R + AAS)	1.5 ±1.76a	-25	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	0.66 ±0.81b	-50.37	+32
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	0.33 ±0.81ab	-75.18	-34
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	0.5 ±0.54a	-62	0
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	1 ±0.89ab	-24.81	+100
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	1 ±1.09ab	-24.81	+100
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	1.5 ±2.07ab	+12.78	+200
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	0.33 ±0.51ab	-75.18	-34
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	0.83 ±0.75ab	-37.59	-66
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	0.83 ±0.75ab	-37.59	-66
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	1.33 ±1.032ab	0	+166
	G11 (R)	1.33 ±0.81a	---	+166
	G12 (R+ AAS)	0.5 ±0.54ab	-62.4	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

De acordo com a tabela 10 observou-se que aos 7 dias o grupo G2 apresentou uma redução de 33,33% de eosinófilos, e aos 14 dias uma redução de 34% na percentagem de eosinófilos. A elevação de eosinófilos acima de 4% apresenta como causa infestações parasitárias, doenças alérgicas, hemopatias, síndrome de infiltração pulmonar com esoinofilia, tumores, fase de um processo infeccioso agudo. Os eosinófilos em menor proporção $60/\text{mm}^3$ podem indicar fase inicial dos processos infecciosos agudos ou reagudização de processo crônico. Estados tóxicos exógenos ou endógenos, choque, queimaduras, anoxia, administração de ACTH, corticóides (MILLER e GONÇALVES, 1999).

Aos 7 dias o grupo G3 aumentou em 55,33% e aos 14 dias não apresentou alteração. O grupo G4 apresentou uma redução de 22,66% e aos 14 dias um aumento de 100% na percentagem de eosinófilos. Aos 7 dias o G5 apresentou uma redução de 44,66% e aos 14 dias um aumento de 100% na percentagem de eosinófilos. Os resultados parecem indicar que a ipriflavona na dose 2 e associado ao Kraftol e sintéticos favorecem ao aumento de eosinófilos.

Dos grupos tratados com extratos, o extrato de guaraná apresentou uma maior redução de 56% na percentagem de eosinófilos aos 7 dias e aos 14 dias uma redução de 34%. O extrato de noz de cola e quina-amarela apresentou redução somente aos 14 dias (66%) na percentagem de eosinófilos.

Na tabela 11 encontram-se registrados os valores médios da percentagem de monócitos e a % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos.

Tabela 11 - Valores médios de monócitos e % variação em relação aos grupos controles submetidos a diferentes tratamentos por 14 dias

Tempo (dias)	Tratamento	Monócitos		% variação	
		%		G11 Normal	G12 Doente
0	G1 (R + AAS)	1.33	±0.81a	-27.32	-11.33
	G2 (R + AAS)	2.66	±1.96a	45.35	77.33
	G3 (R + AAS)	2.5	±1.51a	36.61	66.66
	G4 (R + AAS)	2.16	±0.75a	18.03	44
	G5 (R + AAS)	3	±2.44a	64	100
	G6 (R + AAS)	3.33	±3.01a	81.96	122
	G7 (R + AAS)	5.16	±2.48a	181.96	244
	G8 (R + AAS)	3.5	±2.42a	91.25	133.33
	G9 (R + AAS)	3.5	±2.25a	91.25	133.33
	G10 (R + AAS)	2.16	±2.4a	18.03	44
	G11 (R)	1.83	±0.4a	----	22
	G12 (R+ AAS)	1.5	±1.22a	-18.03	---
7	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	3.83	±1.94a	-25.77	-17.81
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	4.16	±2.13a	-19.37	-10.72
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	3.83	±2.78a	-25.77	-17.81
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	4.33	±2.87a	-16.08	-7.08
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	5	±3.28a	-3.1	+7.29
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	2.5	±2.16a	-51.5	-46.35
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	1.66	±2.16a	-67.82	-64.37
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	3.33	±1.75a	-35.46	-28.54

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

Tabela 11 - (continuação)

7	G9 (R + AAS + Extrato 3)	2.16 ±0.98a	-58.13	-53.64
	G10 (R + AAS+ Extrato 4)	1.83 ±1.47a	-64.53	-60.72
	G11 (R)	5.16 ±3.31a	---	+11
	G12 (R + AAS)	4.66 ±2.94a	-9.68	---
14	G1 (R + AAS + Kraftol - dose 1)	1.83 ±9.62a	-88.19	22
	G2 (R + AAS + Kraftol - dose 2)	2 ±0.75a	-87.09	33.33
	G3 (R + AAS + IP - dose 1)	1.5 ±0.54a	-90.32	0
	G4 (R + AAS + IP - dose 2)	2.83 ±2.31a	-82	88.66
	G5 (R + AAS + IP + Kraftol)	2 ±0.63a	-87.09	33.33
	G6 (R + AAS + Omeprazol)	1 ±0a	-93.5	-33.33
	G7 (R + AAS + Extrato 1)	2.5 ±1.22a	-83.87	66.66
	G8 (R + AAS + Extrato 2)	2 ±1.09a	-87.09	33.33
	G9 (R + AAS + Extrato 3)	1.16 ±0.4a	-92.5	-22.66
	G10 (R + AAS + Extrato 4)	1.16 ±0.4a	-92.5	-22.66
	G11 (R)	15.5 ±33*a		933.33
	G12 (R+ AAS)	1.5 ±0.54a	-90.32	---

As médias seguidas de uma letra não diferem da padrão a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Médias seguidas de asterisco (*) diferem da padrão a nível de 5% pelo teste de Dunnett.

R (ração), AAS (ácido acetil salicílico), IP(ipriflavona), Dose1 (0,25 mL), dose2 (0,5 mL), extrato1 (guaraná), extrato 2 (Noz de cola), extrato3 (Quina amarela), extrato 4 (associação de guaraná + noz de cola + quina amarela), Omeprazol (20mg/Kg).

De acordo com a tabela 11 pode-se observar que O grupo G1 apresentou uma redução na percentagem de monócitos de 17,81% aos 7 dias e aos 14 dias um aumento de 22%. O grupo G2 aos 7 dias apresentou uma redução de 10,72% e aos 14 dias um aumento de 33,33%. Todos os dois tratamentos apresentaram aumento na percentagem de monócitos aos 14 dias.

O grupo tratado com Ipriflavona (G3) observou-se que aos 7 dias apresentou uma redução de 17,81% e aos 14 dias não apresentou alteração. O G4 aos 7 dias reduziu em 7,08% a percentagem de monócitos e aos 14 dias aumentou em 88,66%.

Quando se compara o grupos G7,G8,G9 e G10 observou-se que aos 7 dias o G7 apresentou uma maior redução (64,37%) e o G10 uma redução de 60,72% na percentagem de monócitos e aos 14 dias o G7 apresentou uma aumento de 66,66% e o G10 uma redução de 22,66%. Portanto o G10 apresentou uma redução na percentagem de monócitos. Estes resultam que os fármacos e fitoterápicos com ação antiulcerativa reduzem a percentagem de monócitos.

6.1. Resultados da análise microscópica e macroscópica

Neste trabalho foram analisados os cortes de tecidos do estômago de três animais de cada grupo, escolhidos ao acaso, com objetivo de avaliar a ação dos tratamentos recebidos pelos animais.

A morfologia gástrica dos animais pertencente ao grupo controle onde os animais ainda não tinham recebido o tratamento, mas apresentavam a úlcera gástrica induzida, encontram-se representado na figura 3, 4 e 5 e pode se observar na figura 6 a mucosa gástrica do animal que recebeu como tratamento a Kraftol. Pode-se observar na figura 7 os estômagos dos animais aos 14 dias com os diferentes tratamentos.



Figura 3 - Aspecto macroscópico de uma úlcera gástrica induzida por ácido acetil salicílico (AAS).

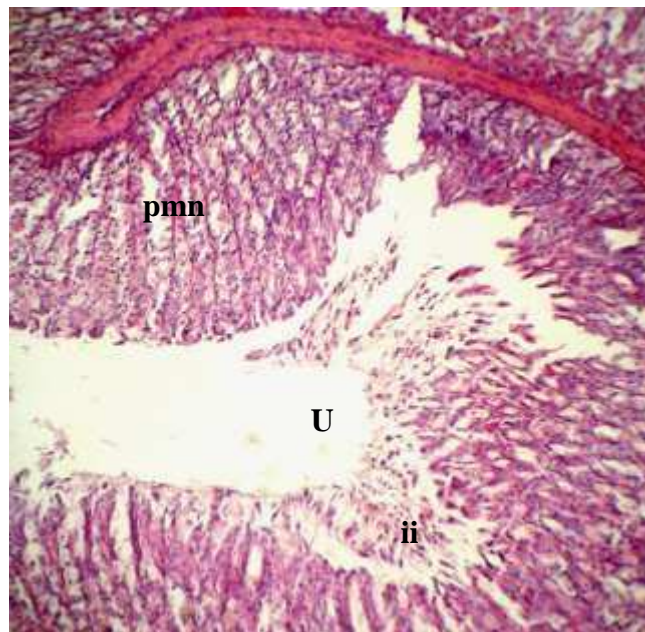


Figura 4 - Aspecto microscópico de úlcera gástrica em ratos. U-úlcera; ii-infiltrado inflamatório nas bordas da úlcera; pmn-polimorfonucleares; N- necrose da mucosa. H&E 100X.

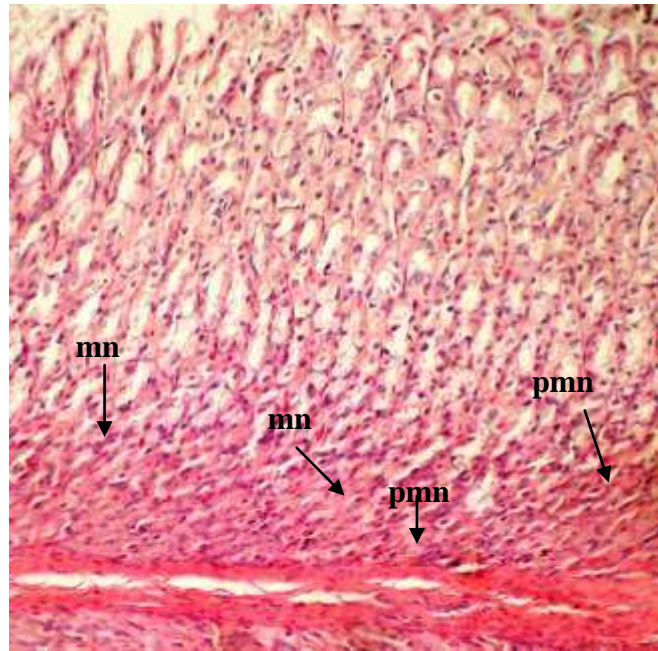


Figura 5 - Infiltrado inflamatório presente na mucosa do grupo que não recebeu tratamento. pmn-polimorfonucleares, mn-mononucleares, H&E 100X.

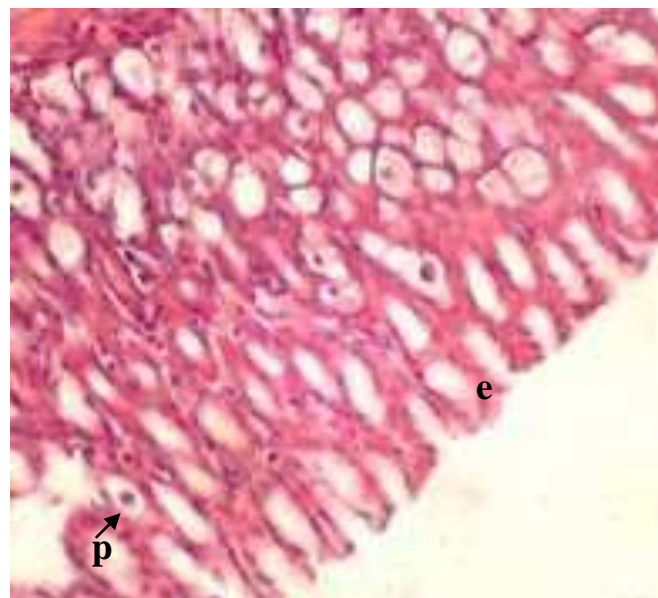


Figura 6 - Aspecto microscópico de úlcera gástrica induzida por AAS.

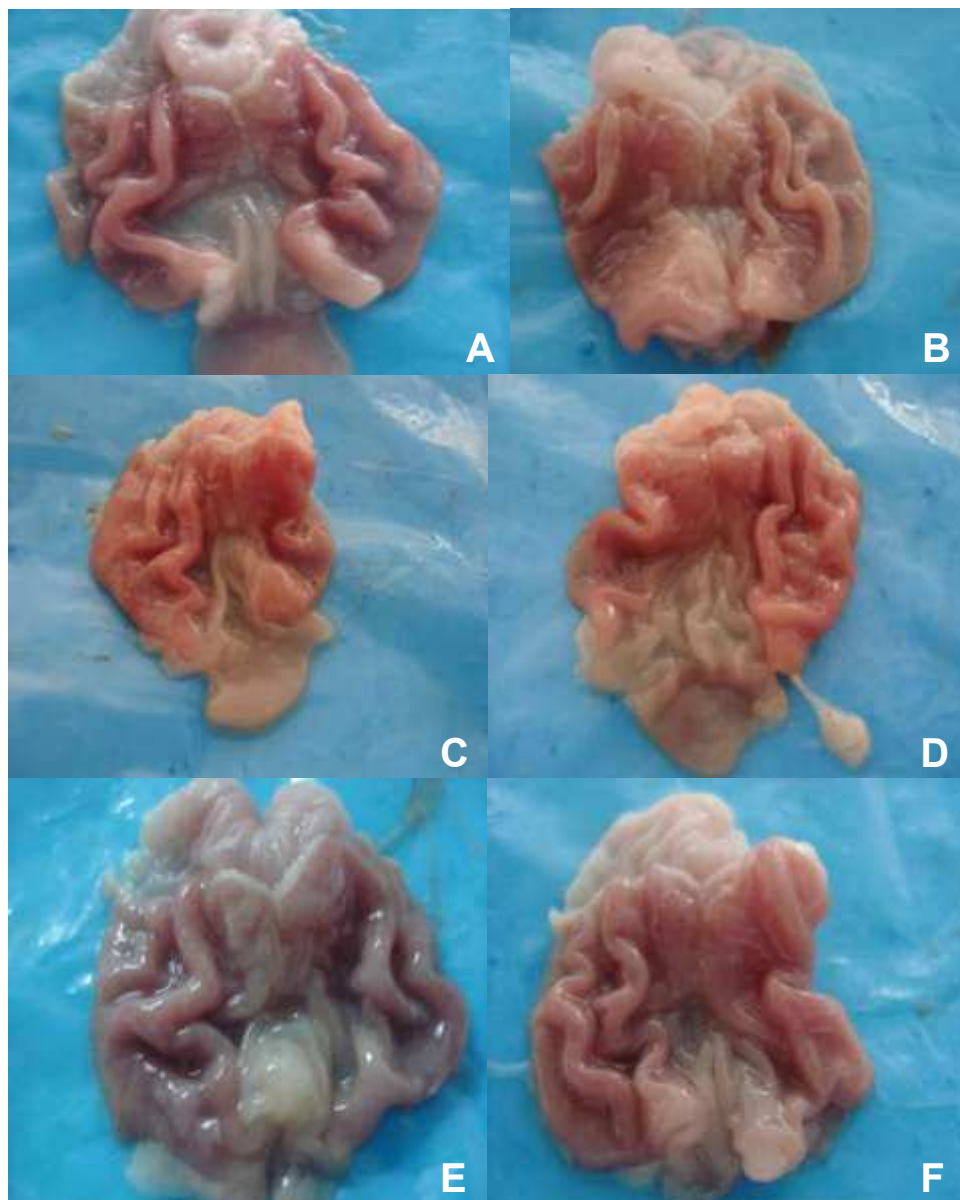


Figura 5 - Fotos de estômago de ratos Wistar: A - tratado com Ipriflavona dose 1 aos 14 dias. B – tratado com extrato de Guaraná aos 14 dias. C - tratado com extrato de Quina-Amarela aos 14 dias. D – tratado com Noz de cola. E - tratado com Kraftol aos 14 dias. F- tratado com associação dos noz de cola, guaraná e quina-amarela aos 14 dias.

7. CONCLUSÕES

- O medicamento Kraftol + sintéticos apresentou uma atividade antiulcerogênica considerável, sendo que este deverá ser administrado por um tempo maior. E por ter na sua constituição extratos de plantas em maior quantidade produz menos efeito colateral.
- O efeito colateral observado foi o aumento de triacilgliceróis, este deve ser melhor pesquisado.
- A ipriflavona apresentou uma eficácia boa, mas não conseguiu de forma efetiva eliminar o processo inflamatório.
- O extrato de *Paullinia cupana* e a associação de extrato de *Cola acuminata*, *Paullinia cupana* e *Cinchona calisaya* apresentaram atividade antiulcerativa, sendo mais eficaz se administrado por um tempo maior.
- Quanto aos parâmetros bioquímicos alguns devem ser melhor estudados, principalmente os triacilgliceróis.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, R.; DYKES, P. A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage. **QJM**, v.45, p. 533-50, 1976.

ALTIMARI, L. R.; CYRINO, E. S.; ZUCAS, S. M.; OKANO, A. H.; BURINI, R. C. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. **Rev. Bras.Ciê. e Mov.** V.9, p. 57-64, 2001.

Alper, J. Ulcers as an infectious disease. **Science**.v. 260,p.159-160, 1993.

BARRISON, I. Prophylaxis againt non-steroidal induced upper gastrointestinal side effects. **Ann. Rheum. Dis.** V. 50, p. 207-204, 1991.

BARROS, M. P.; SOUSA, J. P.; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F. Effects of Brazilian green própolis on experimental gastric ulcers in rats. **J. Ethnopharmacol.** v. 1110, p.567-571, 2007.

BASILE, A.; FERRARA, L.; PEZZO, M. D.; MELE, G.; SORBO, S.; BASSI, P.; MONTESANO, D. Antibacterial and antioxidant ativities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. **J. Ethnopharmacol.** V.102, p. 32-36, 2005.

BATEMAN, D. N. NSAID'S: Time to re-evaluate gut toxicity. **Lancet**, v.343., p. 1051-2,1994.

BATISTA, L. M., ALMEIDA, A. B. A., MAGRI, L. P.; TOMA, W.; CALVO, T. C.; VILEGAS, W.; SOUZA BRITO, A. R. M. Gastric antiulcer activity of *Syngonanthus arthrotrichus*. **Biol. Pharm. Bull.** v.27, p. 328-332, 2004.

BRASIL. 2000. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 17/2000. Dispõe sobre os registros de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União.** 25 de fevereiro de 2000.

BRASIL. 2004. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC N° 48 d 16 de março de 2004. Dispõe sobre os registros de fitoterápicos. **Diário Oficial.**, Brasília.2004

BRZOZOWSKI, T. Experimental production of peptic ulcer, gastric damage and cancer models and their use in pathophysiological studies and pharmacological treatment - Polish achievements. **J. Physiol. Pharmacol.** V. 54, p. 99-126, 2003

BRUNTON, L. L. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: **Goodman and Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics**, Ed. By J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon and A. G. Gilman, 9th edition, Int. Edition, McGraw-Hill, New York, p. 663-691, 1996.

CHAVEZ, R. R. Gastric acid. **Rev. Gastroenterol.** Peru, v. 16(3), p. 249-253, 1996.

DERRY, S.; LOKE, Y. K. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. **BMJ.** V.321,p. 1183-1187, 2000.

DOCKRAY, G. J.; VARRO, A.; DIMALINE, R. Gastric endocrine cells: gene expression, processing and targeting of active products. **Physiol. Reviews** v.76(3), p.767-798, 1996.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. R. **Patologia estrutural e funcional.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

DUCKE, A. Diversidade dos guaraná. **Rodriguésia.** V.10, p. 155-156, 1937.

ESPINOLA, E. B.; MATTEI, R. F.; CARLINI, E. A. Pharmacological activity of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol.** v.55, p. 223-229, 1997.

ETENG, M. U.; ETTARH, E. Comparative effects of theobromine and cocoa extract on lipid profile in rats. **Nutr. Res.** v. 20, p. 1513-1517, 2000.

GRACIOSO, J. S.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A.; SOUZA BRITO, A. R. Effects of tea from *Turnera ulmifolia* L. on mouse gastric mucosa support the Turneraceae as new source of antiulcerogenic drugs. **Biol. Pharm. Bull.** v.25,p. 487- 491, 2002.

GURBUZ, I.; AKYUZ, C.; YESILADA, E.; SENER, B. Anti-ulcerogenic effect of *Mormodica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v. 71, p. 77-82, 2000.

HAWKEY, C. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastroenterology**, v.119, p. 521-535, 2000.

HAWKEY, C. J.; RAMPTON, D. S. Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment? **Gastroenterology.** V. 89, p. 1162-1188, 1985.

HAYES, J. D.; MCLELLAN, L. I. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defense against oxidative stress. **Free Radical Res.** v.31, p. 273-300, 1999.

HIRSCHOWITZ, B. I.; KEELING, D.; LEWIN, M.; OKABE, S.; PARSONS, M.; SEWING, K.; WALLMARK, B.; SACHS, G. Pharmacological aspects of acid secretion. **Dig. Dis. Sci.** v.40, p. 3S-23S, 1995.

KAWANO, S.; TSUJI, S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection. **J. Gastroenterol. Hepatol.**v. 15, p.1-6, 2000.

LEWIS, A. D; SHAW, G. P. A natural flavonoid and synthetic analogues protect the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. **J. Nutr. Biochem.** v.12,p. 95-100, 2001.

LEWIS, D. A.; HANSON, P. J. Anti-Ulcer Drugs of Plant Origin In: G. P. Ellis; G. B. West. **Progress in Medicinal Chemistry.** Amsterdam: Elsevier Science Publishers, v. 28, p.201-231, 1991.

LIU, J. J.; SONG, Y.; YUE, Y.; DUAN, J.; YANG, T. HE. Y. Z. HE. Quercetin inhibits LPS-induced delay in spontaneous apoptosis and activation of neutrophils. **Inflamm. Res.**, v. 54, p. 500-507, 2005.

LIU, X. M.; ZAKARA, M. N. M.; ISLAM, M. W.; RADHAKRISHNAN, R.; ISMAIL, A.; CHEN, K.; AL-ATTAS, A. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of *Calligonum comosum* in rat. **Fit. V.** 72, p. 487-491, 2001.

LLERAS, E. Species of *Paullinia* with economic potential. Neglected Crops: 1492 from a different perspective. J. E. Hernando Bermejo and J. León (eds.). **Plant Production and Protection.** Series No. 26. FAO, Rome, Italy. p. 223-228, 1994.

LONGSTRETH, G. E. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage a population - based study. **Am. J. Gastroenterol.** V. 90, p. 206-210, 1995.

McCARTHY, D. M. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced ulcers: management by traditional therapies. **Gastroenterology**, v.96, p.662-74, 1989.

MCINTOSH, J. H.; BYTH, K.; PIPER, D. W. Causes of death among a population of gastric ulcer patients in New South Wales, Austrália. **Scand. J. Gastroenterol.** V.26, p. 806-811, 1991.

MILER, O.; GONÇALVES, R. R. **Laboratório para o clínico.** 8ª edição, São Paulo. Ed. Atheneu, 1999.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o laboratório: princípios e interpretações.** 419 p. São Paulo. Ed. Robe, 2003.

MUNÖZ, V. M.; SAUVAINI, G.; BOUDY, J.; CALLAPA, S.; BERGERON, I.; ROSA, J. A.; BRAVO, L.; BALDERNEM, B.; ORTIZ, B.; GIMENEZ, A.; DEHARO, E. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. **J. Ethnopharmacol.** v.69, n.2, p. 127-137, 2000.

PAIMELA, H.; GODDARD, P. J.; SILEN, W. Present views on restitution of gastrointestinal epithelium. **Dig Dis Sci**, 40:2495-96, 1995.

PAULUS, H. E. FDS Arthritis Advisory Committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Arthritis Rheum**, v.28, p.1168-9, 1985.

PETERSEN, H.; KRISTENSEN, P.; JOHANNESSEN, T.; KLEVELAND, P. M.; DYBDAHL, J. H.; MYRVOLD, H. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand. J. Gastroenterol.* 30:17-24, 1995.

PEZARD, C. Le cancer de l'estomac, une maladie infectieuse?. *La Recherche.* V.26, p. 570-571, 1995.

REPETTO, M. G.; LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* p. 523-534, 2002.

SANIOTO, D. L. **Sistema digestivo: secreção e digestão.** In: *Fisiologia*, Ed. Por M.Mello Aires, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1991.

SANNOMIYA, M.; FONSECA, V. B.; DA SILVA, M. A.; ROCHA, L. R. M.; DOS SANTOS, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A.; SOUZA BRITO, A. R. M., VILEGAS, W. Flavonoids and ulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *J. Ethnopharmacol.* V. 97, p 1-6, 2005.

SEGAL, W. N.; CELLO, J. P. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol*, v.92,p. 42-6, 1997.

SCHENEIDER, E. L. Aging in the third millennium. *Science.* V.283, p. 796-797, 1999.

SHIOTANI, A.; GRAHAM, D.Y. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin N Am.* V. 86, p. 1447-1466, 2002.

SILVA, R. S.; SILVA, A. P.; MUNHOZ, C. B.; SILVA, M. C. J.; MEDEIROS, M. B. **Guia de plantas do cerrado: utilizada na chapada dos veadeiros.** WWF, Brasília. p.118, 2001.

SILVA, R. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; LEÃO, M. A. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico. *Medicina.* Ribeirão Preto, v.35, p. 127-133, 2002.

SILVA, J. L.; SILVA, R. P.; JORGE, R. M.; SILVA, G. D. F.; FILHO, S. A.; FONSECA, A. P. N. D.; TAGLIATI, C. A. Avaliação da atividade antiulcerogênica de *Maytenus truncata* Reiss (Celastraceae). *J. Pharmacognosy.* v.15, p.30-35, 2005.

SZABO C.; SALZMAN, A. L.; ISCHIROPOULOS H. Peroxynitrite-mediated oxidation of dihydrorhodamine 123 occurs in early stages of endotoxic and hemorrhagic shock and ischemia-reperfusion injury. *FEBS Lett.* Sep 25;372(2-3):229-32, 1995.

SOMMER, G. V. ***Paullinia* L. (sapindaceae): morfologia, taxonomia, e revisão *Paullinia* sect.** Tese doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2001.

SOUZA BRITO, A. R. M.; NUNES, D. S. Ethanopharmacology and sustainable development of new plant-derived drugs. **Ciência e Cultura**, v.49, p. 402-408, 1997.

SOUZA-FORMIGONI, M. L. O.; OLIVEIRA, M. G. M.; MONTEIRO, M. G.; SILVEIRA-FILHO, N. G.; BRAZ, S.; CARLINI, E. A. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol.** V. 34, p. 21-27,1991.

TEPPERMAN, B. L., JACOBSON, E. D. Circulatory factors in gastric mucosal defense and repair. In: **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. New York: Raven Press, p. 1331-1351, 1994.

TSUKIMI, Y., OKABE, S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. **Biol. Pharm. Bull.** V. 24(1), p.1-9, 2001.

VINAGRE, A. M. Efeito antiulcerogênica do extrato de *Chlorella vulgaris*. **Dissertação Mestrado Biologia Funcional e Molecular**. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. 2005.

VREEBURG, E. N.; SNEL, P.; DEBRUJINE, J. W. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. **Am. J. Gastroenterol.** V. 92, p. 236-243, 1997.

YAO, X.; FORTE, J. G. Cell Biology of acid secretion by the parietal cell. **Annu Rev Physiol.** v 65, p. 103-131, 2003.

WOLFE, M. M.; SACHS, G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. **Gastroenterology.** v. 118, p. 9-31.2000.

WALLACE, J. L.; MA, L. I. Inflammatory Mediators in Gastrointestinal Defense and Injury. **Exp Bio Med**, v.226, n.11, p. 1003-15, 2001.

WALLACE, J. L.; GRANGER, D. N. The cellular and molecular basics of gastric mucosal defense. **FASEB J.** v.10,p.731-40, 1996.

WALLACE, J. L.; CHAPMEN, K.; MCKNIGHT, W. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan air pouch inflammation. **B. J. Pharmacol.** V. 126, p. 1200-1204, 1999.

WITKO-SARSAT, V.; RIEU, P.; DESCAMPS-LATSHA, B. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. **Labor. Inv.** v. 80, n.5, p. 617-640, 2000.

WOLFE, M. M.; SOLL, A. H. The physiology of gastric acid secretion. **N. Engl. J. Med.** v.319, n. 26, p. 1707-15, 1988.

YETKIN, G.; CELEBI, N.; OZER, Ç.; GONUL, B.; OZOGUL, C. The healing effect of TGF α on gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid in rats. **Int. J. Pharm.** V. 277, p. 163-172, 2004.

ZAVROS, Y.; RIEDER, G.; FERGUSON, A.; SAMUELSON, L. C.; MERCHANT, J. L. Genetic or chemical hypochlorhydria is associated with inflammation that modulates parietal and G-cell populations in mice. **Gastroenterology**. V.122, p. 119- 133, 2002.

CAPÍTULO 3

ESTUDO TOXICOLÓGICO PRÉ-CLÍNICO DO MEDICAMENTO KRAFTOL EM RATOS DA RAÇA WISTAR

1. INTRODUÇÃO

A utilização de extratos vegetais com fins terapêuticos (fitoterápicos), tem sido crescente, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento, através de uma intensa ascensão da indústria farmacêutica. De acordo com a organização Mundial de Saúde (OMS), os medicamentos fitoterápicos são definidos como produtos com fins medicinais que contém derivado ativo obtido de plantas. Segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), os fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento de sua eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela constância e reprodutibilidade de efeitos e controle de sua qualidade (RAUBER et al., 2006).

Nos últimos vinte anos no Brasil, país com maior biodiversidade vegetal do mundo, o número de informações sobre plantas medicinais têm crescido apenas 8% anualmente (MARIZ et al., 2006). No Brasil, as plantas medicinais da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas, propagadas por usuários ou comerciantes. A toxicidade de plantas medicinais é um problema sério de saúde pública. Os efeitos adversos dos

fitomedicamentos, possíveis adulterações e toxidez, bem como a ação sinérgica ocorrem comumente (JUNIOR e PINTO, 2005).

Plantas medicinais em contraste com medicamentos sintéticos, muitas vezes são chamadas de não tóxicas, devido a suas origens naturais e por longos períodos de utilização na medicina tradicional, mas é necessário pesquisas de controle de qualidade, farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica dentre outros.

1.1. Legislação Vigente

Porém os estudos toxicológicos tem a finalidade de avaliar a idéia errônea de que os produtos fitoterápicos, por serem naturais não têm efeito tóxico ou adversos. A Resolução- RE Nº 90, de 16 de março de 2004, determina a publicação do Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos (Anexo 1).

O guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos tem por objetivo indicar métodos padronizados de toxicologia pré-clínica de acordo com a resolução vigente pra registro e renovação de registro de fitoterápicos. Os estudos de toxicidade devem ser conduzidos com amostras padronizadas do medicamento fitoterápicos ou do derivado vegetal a partir do qual é produzido (MS. 2004).

2. OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO

O objetivo do presente estudo é avaliar a toxicidade oral aguda e toxicidade subcrônica do medicamento Kraftol em modelos animais.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Foram utilizados ratos Wistar albinos, adultos, ambos os sexos, idade adulta pesando entre 165 a 250 gramas, todos provenientes do Biotério da Universidade Federal de Viçosa e mantidos no Laboratório Biofármacos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular/UFV-MG, alojado em caixas de policarbonato, climatizados com ciclo de 12 horas claro/12 horas escuro, temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$ e umidade 45-65% e tratados com água e ração comercial balanceada (Socil[®]) *ad libitum*.

3.2. Experimento 1: Toxicidade oral aguda

Este experimento tem como objetivo avaliar toxicidade após exposição a uma única dose ou dose fracionada administrada no período de 24 horas.

Foi administrada a dose correspondente a 20 vezes a dose terapêutica preconizada pelo fabricante para seres humanos adultos com peso de $\pm 70 \text{ Kg}$ para cada animal, por via oral (figura 1). Os animais foram divididos em 2 grupos (machos e fêmeas), sendo 12 animais em cada grupo, conforme mostra o quadro 4. Para o grupo controle foi administrado o veículo do medicamento de acordo com a dose terapêutica.

Os animais foram observados quanto aos sinais de toxicidade (alteração da locomoção, insuficiência respiratória e cardíaca, piloereção, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, contorsões abdominais, tremores, diarreia, letargia e coma) durante as primeiras 24 horas, nos seguintes após administração: 15 e 30 minutos, 1 e 4 horas. Após este tempos os animais foram observados diariamente uma vez ao dia durante 14 dias do experimento, onde os resultados foram anotados em uma ficha específica. E também foram avaliados quanto ao consumo de ração e água (g), massa corporal (g).

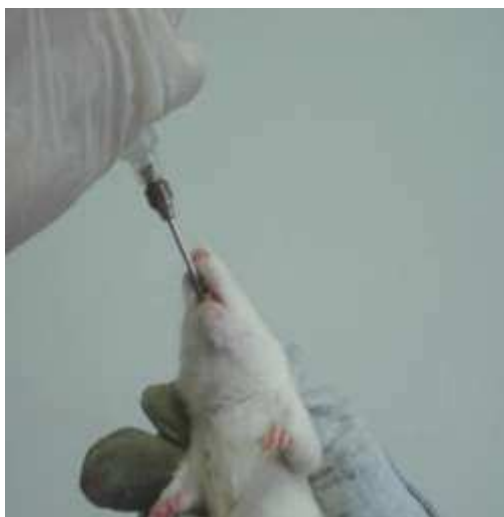


Figura 1 - Administração dos tratamentos por gavage.

Quadro 1 - Grupos de ratos fêmeas tratadas com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

GRUPOS	TRATAMENTOS
G1	Ração + Kraftol - dose 1
G2	Ração + Kraftol - dose 1
G3	Ração + Kraftol - dose 1
G4	Ração + kraftol - dose 1
G5	Ração + Kraftol - dose 1
G6	Ração + kraftol – dose 1

Dose1= 2 ml

Quadro 2 - Grupo de ratos fêmeas tratadas com veículo do medicamento Kraftol durante 14 dias

GRUPOS	TRATAMENTOS
G 1	Ração + Kraftol -dose 1
G2	Ração + Kraftol dose 1
G3	Ração + Kraftol -dose 1
G4	Ração + Kaftol -dose 1
G5	Ração + Kraftol dose 1
G6	Ração + kraftol -dose 1

Dose 1= 2 ml

Quadro 3 - Grupos de ratos machos tratados com medicamento Kraftol durante 14 dias.

GRUPOS	TRATAMENTOS
Grupo 1	Ração + kraftol - dose 1
Grupo 2	Ração + Kraftol -dose 1
Grupo 3	Ração + Kraftol -dose 1
Grupo 4	Ração + Kraftol -dose 1
Grupo 5	Ração + Kraftol -dose 1
Grupo 6	Ração + Kraftol -dose 1

Dose 1 = 2 ml

3.3. Experimento 2: Toxicidade de doses repetidas (subcrônica)

Foram utilizados 4 grupos (10/sex/dose) onde administrou-se por via oral a ratos Wistar, durante 30 dias, doses diárias de 0,1ml, 0,5 ml, 1 ml e o grupo controle 0,1 ml (veículo do medicamento), respectivamente .

Os animais foram observados quanto aos sinais de toxicidade (alteração da locomoção, insuficiência respiratória e cardíaca, piloereção, sialorréia, alteração do tônus muscular, hipnose, convulsões, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central, contorsões abdominais, tremores, diarreia, letargia e coma) durante as primeiras 24 horas, nos seguintes após administração: 15 e 30 minutos, 1 e 4 horas. Após este tempos os animais foram observados diariamente uma vez ao dia durante 30 dias do experimento, onde os resultados foram anotados em uma ficha específica. E também foram avaliados quanto ao consumo de ração e água (g), massa corporal (g).

Quadro 4 - Grupo de ratos fêmeas tratados com o medicamento Kraftol

GRUPOS	TRATAMENTO
G1	Ração + Kraftol dose 1
G2	Ração + Kraftol dose 2
G3	Ração + Kraftol dose3
G4	Ração + Kraftol dose 4

Dose 1 = 0,1 mL

Dose 2 = 0,5 mL

Dose 3 = 1 mL

Dose 4 = 0,1 mL (veículo do medicamento)

Quadro 5 - Grupo de ratos machos tratados com Kraftol

GRUPOS	TRATAMENTO
G1	Ração + dose 1
G2	Ração + dose 2
G3	Ração + dose3
G4	Ração + dose 4

Dose 1 = 0,1 mL

Dose 2 = 0,5 mL

Dose 3 = 1 mL

Dose 4 = 0,1 mL (veículo do medicamento)

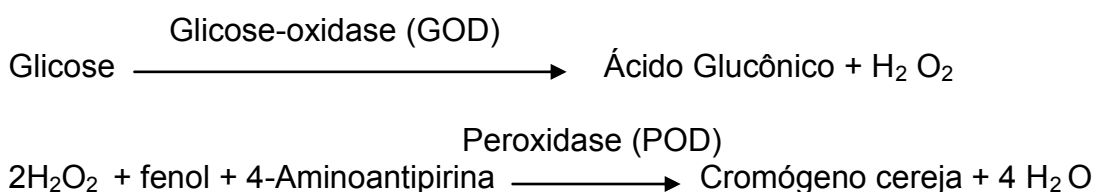
3.4. Eutanásia dos Ratos, Coleta de Sangue

Os animais foram eutanasiados no tempo zero, 14^o para toxicidade oral aguda e nos tempos zero e 30^o para toxicidade subcrônica dia e retirou-se o sangue por punção cardíaca com auxílio de uma seringa de 5 ml. As amostras de sangue dos animais foram centrifugadas a 7100 x g durante 15 minutos para obtenção do soro.

3.4.1. Análises bioquímicas

3.4.1.1. Dosagem de glicose

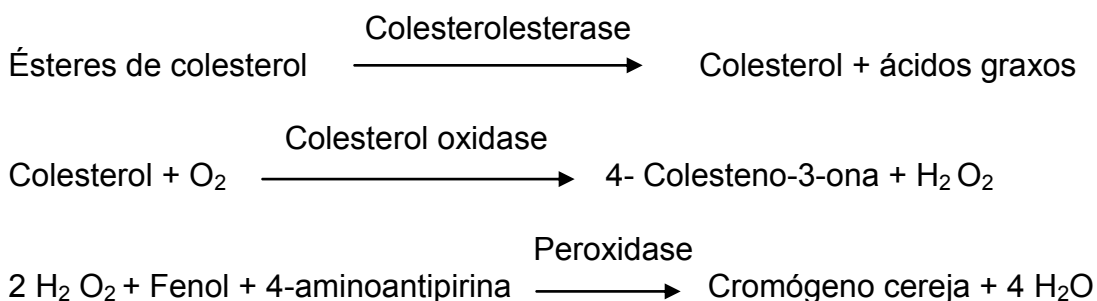
A glicose (nível de açúcar no sangue), foi determinada utilizando o Kit da Bioclin, que se baseia no teste enzimático colorimétrico, onde a glicose é oxidada enzimaticamente pela glicose-oxidase (GOD), de acordo com a seguinte reação:



O peróxido de hidrogênio em presença da peroxidase (POD) reage com a 4-aminoantipirina e fenol, formando um cromógeno vermelho cereja cuja intensidade da cor é proporcional à concentração de glicose. O equipamento utilizado foi o multiparamétrico de Bioquímica Alizé.

3.4.1.2. Dosagem do colesterol

O método utilizado para a determinação do colesterol foi o teste enzimático colorimétrico, utilizando o Kit da Bioclin. A determinação é feita de acordo com as reações abaixo:



A intensidade da cor formada é diretamente proporcional a concentração de colesterol. Os resultados são expressos em mg/dL.

Descrição dos cálculos:

Colesterol (mg/dL) = Absorbância da Amostra x 200 / Absorbância do padrão.

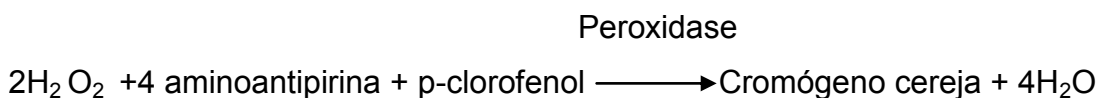
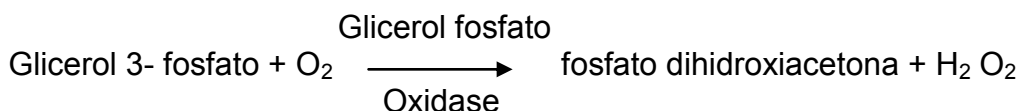
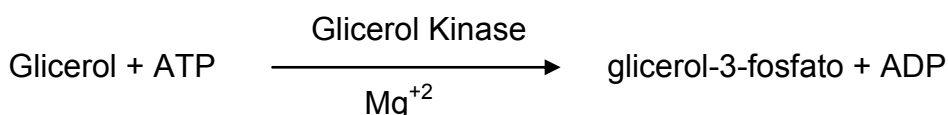
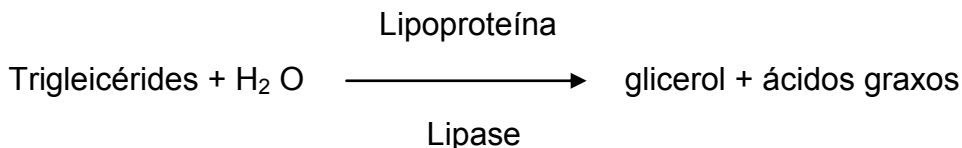
Como a reação segue a lei de Lambert-Beer o fator de calibração pode ser usado:

$$\text{Fator de calibração} = \frac{\text{Concentração do padrão (200mg/dL)}}{\text{Absorbância do padrão}}$$

$$\text{mg/dL} = \text{absorbância da amostra} \times \text{fator de calibração}$$

3.4.1.3. Dosagem de triglicérides

A dosagem do triglicérides foi realizada através do método enzimático colorimétrico, utilizando o Kit da Bioclin. A H_2O_2 , 4 aminoantipirina e o p-clorofenol na presença da peroxidase dá origem a um composto cor cereja cuja intensidade da cor é proporcional à concentração de triglicérides. A determinação enzimática é feita de acordo com as seguintes reações:



Cálculos

$$\text{Triglicérides (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbância} \times 100}{\text{Absorbância padrão}}$$

Como a reação segue a Lei Lambert-Beer, o fator de calibração pode ser usado.

$$\text{Fator de calibração} = \frac{\text{concentração do padrão (100 mg/dL)}}{\text{Absorbância padrão}}$$

$$\text{mg/dL} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de calibração}$$

Os resultados são expressos em mg/dL. A relação é linear até 800 mg/dL. Para amostras com valores acima de 800 mg/dL ou densidade ótica acima de 0,8 diluir a amostra com Cloreto de sódio 0,85 %, repetir a dosagem e multiplicar o resultado obtido pelo fator.

3.4.1.4. Proteínas totais

A dosagem de proteínas totais foi realizada por determinação colorimétrica, baseada no princípio da reação de Biuret, utilizando o Kit da BioMérieux.

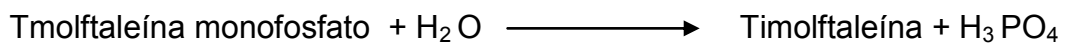
3.4.1.5. Leucograma

Para a contagem de leucócitos foram retirados 2 ml de sangue e esta foi realizada por um contador automático de células e a contagem diferencial foi feita em esfregaços sanguíneos corados pelo método de coloração rápida. As análises foram realizadas no laboratório de análises do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa.

3.4.1.6. Fosfatase alcalina

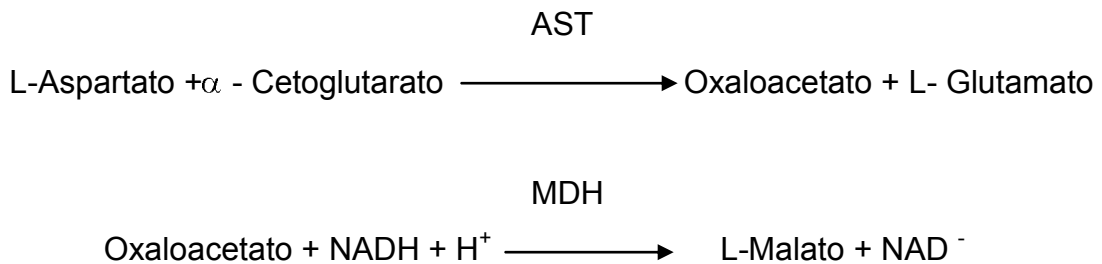
Para determinação da fosfatase alcalina utilizou-se o Kit da Bioclin, baseado no teste colorimétrico. A fosfatase alcalina presente na amostra

hidrolisa o substrato de timolftaleína monofosfato, liberando timolftaleína e fosfato inorgânico, em um tempo pré-determinado de 10 minutos. A atividade enzimática é proporcional à quantidade de timoftaleína formada, que é medida colorimetricamente. Com a adição do reagente de cor, a reação enzimática é inativada e a timolftaleína adquire cor azul. Como o substrato e o produto da reação apresentam cores diferentes, em meio alcalino, a coloração final é constituída por uma mistura de cores.



3.4.1.7. Transaminase AST (TGO)

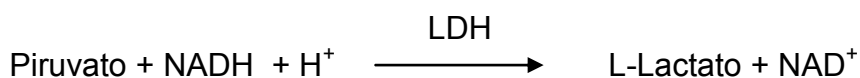
O método para determinação da Aspartato Amino Transferase foi o teste cinético utilizando Kit da Bioclin. A determinação cinética AST ocorre segundo a reação:



A AST catalisa a transferência de grupos amina do aspartato para o α - Cetogluturato, levando à formação de glutamato e Oxaloacetato. O Oxaloacetato em presença do MDH reage com o NADH, reduzindo-se a Malato e o NADH oxida-se a NAD^+ . A velocidade de oxidação é proporcional à atividade da AST na amostra.

3.4.1.8. Transaminase ALT (TGP)

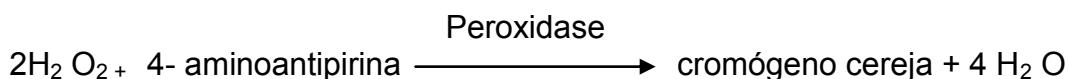
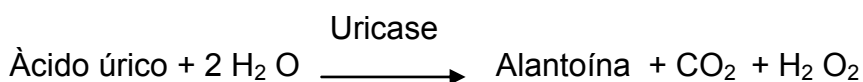
Para determinar a ALT utilizou-se o método cinética (UV). Esta determinação cinética ocorre conforme a reação baixo:



A ALT catalisa a transferência do grupamento amina da alanina para α -Cetogluturato, formando Piruvato e glutamato. O piruvato em presença de LDH, reage com NADH reduzindo-se a Lactato e o NADH oxida-se a NAD^+ . Sendo a velocidade da reação proporcional a atividade da ALT na amostra.

3.4.1.9. Ácido úrico

O método para determinação do ácido úrico se baseia no teste enzimático colorimétrico, utilizando o Kit da Bioclin. A determinação é feita de acordo com as seguintes reações:



A intensidade da cor cereja formada é diretamente proporcional à concentração de ácido úrico na amostra.

3.4.1.10. Gama Glutamil Transferase (Gama GT)

É utilizado o teste cinético para a determinação da Gama Glutamil Transferase (GT), com Kits da Bioclin. Utiliza-se como metodologia Szasz. Método extremamente simples, o qual utiliza-se leituras a 37° C como recomendado pela Scandinavian Society for Clinical Chemistry (IFCC), bem como a 30 e 25°C. O método se baseia na absorvidade molar da p-nitroanilina; por essa razão as leituras devem ser realizadas em um espectrofotômetro que cumpra as seguintes condições: comprimento de

onda 405 nm, luz espúria menor que 0.5%, semi trajetória de banda de passagem de 10 nm e cubetas de 10mm termostalizadas.

3.4.2. Análise Histopatológica

Para a análise histopatológica, foram retirados os órgãos (coração, rins, pulmão, fígado) dos animais nos tempos zero e 14º dia (Toxicidade oral aguda), e nos tempos zero e 30º dia (Toxicidade subcrônica). Os órgãos foram colocados em formol neutro tamponado 10% , sendo que as primeiras 6 horas de fixação foram recortados em fragmentos menores de aproximadamente 5mm de espessura e colocados novamente em formol por 24 horas. Decorrido esse tempo, fora desidratados em soluções crescentes de álcoois 70º, 80º, 90º e 100%, diafanizados em xilol, incluídos em parafina e cortados em micrótomo de rotação na espessura de 5µm e estendidos em lâmina de vidro com polipep, sendo corados pela hematoxilina/eosina (H & E).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Procedeu-se a análise (ANOVA), para determinação do valor de “F”. Para “F” significativo, utilizou-se o teste de Tukey, a 5% de probabilidade, para comparação de médias e foi realizado o teste de Dunnett, a 5% de probabilidade para comparação com o grupo padrão.

O programa estatístico utilizado para efetuar os testes foi o sistema de Análise Estatísticas e Genéticas, desenvolvido pelo Prof. Ricardo Frederico Euclides, do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa-MG.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Avaliação da Toxicidade Oral Aguda do Medicamento Kraftol

Na tabela 1 encontram-se registrados os valores médios de peso de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 1 - Valores médios de peso % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Peso g	% variação G2	Peso g	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol- dose1)	184.16 ±4.915a	+0.45	158.33 ±13.662a	-0.52
	G2 (R + Veículo-dose1)	183.33 ±4.082 ^a	---	159.16 ±8.612	---
14	G1 (R + Kraftol- dose1)	254.16 ±11.583a	+3.04	194.16 ±10.206a	-0.85
	G2 (R+Veículo- dose 1)	246.66 ±6.055a	---	195.83 ±7.359a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose 1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada.

De acordo com a tabela 1 observou-se que o grupo G1 tratado com o medicamento Kraftol apresentou um aumento de 3,04% no peso dos ratos machos aos 14 dias e nos ratos fêmeas observou-se uma redução de 0,85% no parâmetro peso. Pode-se afirmar que o medicamento Kraftol não afetou o ganho de peso dos animais de forma significativa.

Na tabela 2 encontram-se registrados os valores médios do consumo de ração de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 2 - Valores médios de consumo de ração e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Ração g		Ração g	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	23.33 ±4.08a	-8,5	20.66 ±2.16a	-6.09
	G2 (R + Veículo - dose1)	25.5 ±3.39a	---	22 ±2.444a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	23.33 ±2.58a	+7,71	21 ±4a	-3.04
	G2 (R+Veículo - dose 1)	21.66 ±2.58a	---	21.66 ±2.58a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos podemos observar que o grupo tratado com o medicamento Kraftol aumento o consumo de ração em 7,71% no grupo dos machos aos 14 dias e os ratos fêmeas apresentou uma redução de 3,04% no consumo de ração. Durante o tempo experimental de 14 dias não foi suficiente para observar aumento no consumo de ração de forma significativa.

Na tabela 3 encontram-se registrados os valores médios do consumo de água de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 3 - Valores médios de consumo de água e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Água mL	% variação G2	Água mL	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	29.5 ±2.34a	+2.93	28 ±2.75a	-2.87
	G2 (R + Veículo - dose1)	28.66 ±1.96a	---	28.83 ±2.04a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	32.66 ±2.42a	+8.86	31.16 ±6.70a	+5.05
	G2 (R+Veículo - dose 1)	30 ±2.19*a	---	29.66 ±2.94a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 3 observou-se os ratos machos apresentarem um aumento na ingestão de água de 8,86% e os ratos fêmeas apresentaram um aumento de 5,05% aos 14 dias, que de certa forma não foi significativo.

Os sinais de toxicidade sistêmica são definidos a partir da redução na massa corporal dos animais experimentais. Além da redução do desenvolvimento ponderal, a toxicidade sistêmica se manifesta através da redução nos consumos de água e ração, alterações de comportamento, apatia e má condição da pelagem, como a presença de pêlos arrepiados. Outros sinais de toxicidade podem se expressar pela alteração da massa relativa dos órgãos, alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas (RAUBER et al., 2006).

Na tabela 4 encontram-se registrados os valores médios da concentração de colesterol e % de variação de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 4 - Valores médios de colesterol total e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Colesterol total Mg/dL	% variação G2	Colesterol Mg/dL	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	110.91 ±6.613*b	-9.03	106.21 ±46.640a	-10.25
	G2 (R + Veículo - dose1)	121.93 ±7.834a	---	118.35 ±3.543a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	85.33 ±5.87*b	-23.53	114.33 ±1.127a	-0.7
	G2 (R+Veículo - dose 1)	111.6 ±13.032a	---	113.53 ±1.612a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

Observou-se que aos 14 dias o grupo de ratos machos tratado com o medicamento Kraftol apresentou uma redução de 23,53% na concentração de colesterol o grupo de ratos fêmeas apresentou uma redução de 0,7% na concentração de colesterol. A teobromina presente no extrato de guaraná e no extrato de noz de cola pode ser um dos componentes que contribuiu para a redução do colesterol. Pesquisas comprovam que a teobromina reduz os parâmetros lipídicos com exceção do parâmetro HDLc em coelhos (ETENG et al., 2000).

Na tabela 5 encontram-se registrados os valores médios da concentração de triacilgliceróis de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 5 - Valores médios de triacilgliceróis de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Triglicérides Mg/dL		Triglicérides Mg/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	48.95 ±3.21*b	-8.59	57.28 ±8.87a	11.43
	G2 (R + Veículo - dose1)	53.55 ±3.96a	---	51.4 ±7.59a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	43.8 ±5.15*b	-31.78	37.45 ±6.14a	-8.12
	G2 (R+Veículo - dose 1)	64.21 ±3.36a	---	40.76 ±3.31a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos que o grupo de ratos machos G1 tratado com Kraftol + sintéticos apresentou uma redução na concentração de traicilgliceróis de 31,78% aos 14 dias. Já grupo de ratos fêmeas aos 14 dias apresentou uma redução de 8,12%. Conforme citado anteriormente a teobromina é uma substância presente nos extratos de guaraná e noz de cola, a qual tem a capacidade de reduzir os parâmetros lipídicos em coelhos (ETENG et al., 2000). Parece que ratos esta substância possui o mesmo efeito.

Na tabela 6 encontram-se registrados os valores médios da concentração de glicose de ratos machos e fêmeas tratados duenate 14 dias com Kraftol.

Tabela 6 - Valores médios de glicose e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Glicose mg/dL	G2	Glicose mg/dL	G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	176.75 ±23.02a	-13.9	110.68 ±7.99a	+6.73
	G2 (R + Veículo - dose1)	205.03 ±96.21a	---	103.7 ±2.49a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	251.5 ±23.39a	+24.53	196.98 ±86.98a	+6.77
	G2 (R+Veículo - dose 1)	201.95 ±91.17a	---	186.35 ±80.34a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 6 pode-se observar que o grupo de ratos machos tratado com Kraftol apresentou aumento a 24,53% na concentração de glicose aos 14 dias e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 6,77%.

Na tabela 7 encontram-se registrados os valores médios da concentração de proteínas totais de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 7 - Valores médios de proteínas totais e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Proteínas totais mg/dL	% variação G2	Proteínas totais mg/dL	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	70.38 ±3.899*a	+6.37	59.98 ±3.995a	-0.54
	G2 (R + Veículo - dose1)	66.16 ±3.331b	---	60.31 ±2.775a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	67.43 ±1.648a	+0.86	69.93 ±2.627a	+2.83
	G2 (R+Veículo - dose 1)	66.85 ±3.972a	---	68 ±1.945a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos na tabela 7 pode-se observar que os valores médios de proteínas totais aumentaram em 0,83% nos machos e 2,83% nas fêmeas. Estes valores não foram estatisticamente significativos e os extratos presentes no medicamento não afetaram este parâmetro.

A hiperproteinemia pode ocorrer nas desidratações, mieloma múltiplo, cirrose hepática, infecção bacteriana crônica (MOTTA, 2003).

Na tabela 8 encontram-se registrados os valores médios da concentração de albumina de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com Kraftol.

Tabela 8 - Valores médios da concentração de albumina e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Albumina g/dL		Albumina g/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	4.01 ±0.58 ^{*b}	-20.75	3.76 ±0.50 ^a	-6
	G2 (R + Veículo - dose1)	5.06 ±0.98 ^a	---	4 ±0.32 ^a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	4.61 ±0.24 ^a	+5.97	4.15 ±0.28 ^{*b}	-14.43
	G2 (R+Veículo - dose 1)	4.35 ±0.20 ^a	---	4.85 ±0.62 ^a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

Na tabela 8 observou-se que o grupo G1 de ratos machos apresentou um aumento de 5,97% na concentração de albumina e uma redução de 14,43% no grupo das fêmeas aos 14 dias.

A albumina proteína transportadora de íons, aminoácidos, hormônios, ácidos graxos, bilirrubina, enzimas, drogas e metabólitos e produtos tóxicos (MILLER, 1999). A hiperalbuminemia é encontrada raramente em carcinomas, desidratação aguda, febre reumática, intoxicação hídrica, nefrose, meningite, úlcera péptica dentre outras. A hipoalbuminemia é encontrada na cirrose hepática, ingestão inadequada de proteínas, na Síndrome nefrótica e queimaduras (MOTA, 2003).

Na tabela 9 encontram registrados os valores médios da concentração de creatinina de ratos machos e fêmeas e % de variação em relação ao grupo controle tratado com Kraftol durante 14 dias.

Tabela 9 - Valores médios de creatinina % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Creatinina mg/dL		Creatinina mg/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	0.48 ±0.408a	-65.21	0.43 ±0.816a	+4.87
	G2 (R + Veículo - dose1)	1.38 ±2.263a	--	0.41 ±0.752a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	0.45 ±0.547a	-2.17	0.48 ±0.752a	+17.07
	G2 (R+Veículo - dose 1)	0.46 ±0.516a	---	0.41 ±0.752a	----

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos na tabela 9 pode-se observar que o grupo tratado com Kraftol aos 14 dias os grupos dos ratos machos apresentou uma redução de 2,17% na concentração de creatinina e o grupo das fêmeas apresentou um aumento de 17,07%.

A creatinina é uma substância produzida a partir da desidratação não enzimática da creatina muscular a partir da tirosina que produz a creatina e sua ciclização no rim gera a creatinina. Tanto a creatina-fosfato (do músculo) como a creatina em condições fisiológicas espontaneamente perdem o ácido fosfórico ou água respectivamente para formar o seu anidrido a creatinina. A quantidade de creatinina excretada diariamente é proporcional à massa muscular e não é afetada por dieta, idade, sexo, ou exercício e corresponde a 2% das reservas corporais da creatina fosfato. A hipercreatinemia ocorre na formação ou excreção reduzida de urina. Valores aumentados indicam deterioração da função renal (MOTTA, 2003). De acordo com as análises histopatológicas não ocorreu nenhum dano aos rins destes animais.

Tabela 10 - Valores médios de bilirrubina total e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Creatinina mg/dL		Creatinina mg/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.56 ±0.12a	+3.31	1.22 ±0.14a	-9.62
	G2 (R + Veículo - dose1)	1.51 ±0.27a	---	1.35 ±0.28a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	2.16 ±0.21a	+2.36	1.9 ±0.14a	+11.76
	G2 (R+Veículo - dose 1)	2.11 ±0.16a	---	1.7 ±0.89a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

Na tabela 10 encontram-se registrados os valores médios da concentração de bilirrubina total de ratos machos e fêmeas e a % de variação em relação ao grupo controle, tratado com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Conforme mostra a tabela 10 aos 14 dias o grupo de ratos machos apresentou um aumento de 2,36% na concentração de bilirrubina total e os ratos fêmeas apresentaram um aumento de 11,76%.

A bilirrubina é uma dos pigmentos biliares resultantes do catabolismo da hemoglobina após a destruição das hemácias. No plasma encontram-se na forma livre e complexada aos glicuronatos. Sua concentração é alterada na deficiência de glicuroniltransferase (icterícia em recém nascidos), hiperhemólise e lesão hepato celular (MOTTA, 2003). De acordo com a análise histopatológica não observou-se nenhum dano, principalmente no fígado com o tratamento do medicamento Kraftol.

Na tabela 11 encontram-se registrados os valores médios da concentração de uréia e a % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 11 - Valores médios de uréia e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Creatinina mg/dL		Creatinina mg/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	44.96 ±6.48a	+5.41	45.76 ±6.28a	-1.12
	G2 (R + Veículo - dose1)	42.65 ±6.01a	---	46.28 ±4.57a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	51.46 ±4.74a	-0.03	50.98 ±4.35a	+4.98
	G2 (R+Veículo - dose 1)	51.48 ±2.58a	---	48.56 ±4.33a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

O grupo dos ratos machos aos 14 dias apresentou uma redução de 0,03% e o grupo dos ratos fêmeas apresentou um aumento de 4,98%.

A hipouremia observada para o grupo das fêmeas valores abaixo de 51mg/dL, também corrobora o indício de dano hepático grave, entretanto esse parâmetro é mais usado em associação com a dosagem de creatinina, como prova de função renal (MARIZ et al., 2006). Nos animais tratados com Kraftol não foi observado esta relação.

Na tabela 12 encontram-se registrados os valores médios da concentração de Potássio e a % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com Kraftol durante 14 dias.

Tabela 12 - Valores médios de potássio e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Potássio mEq/L		Creatinina mEq/L	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	6.65 ±0.58*a	+30.9	6.53 ±0.87*a	14.18
	G2 (R + Veículo - dose1)	5.08 ±0.69b	---	5.71 ±0.39a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	6.58 ± 0.58*a	+27.02	6.46 ±0.87a	0
	G2 (R+Veículo - dose 1)	5.18 ±0.67b	---	6.46 ±0.51a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 12 observou que o grupo de ratos fêmeas não apresentou alteração na concentração de potássio aos 14 dias e o grupo de ratos machos apresentou um aumento de 27,02% na concentração de potássio. Os valores de potássio dos animais encontram-se dentro dos valores normais, o que significa que não houve desequilíbrio hídrico-eletrolítico.

No caso de potássio uma elevação acima dos valores de referência (5,4mEq/L), pode levar a uma hiperpotassemia. A hiperpotassemia pode significar um desequilíbrio hídrico-eletrolítico e também um alto grau de dano neuro-muscular (MARIZ et al., 2006).

Na tabela 13 encontram-se registrados os valores médios da concentração de ácido úrico e a % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle tratado durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 13 - Valores médios de ácido úrico % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Ácido Úrico mg/dL		Ácido Úrico mg/dL	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	2.93 ±0.309*b	-39.33	2.33 ±0.463a	-14.65
	G2 (R + Veículo - dose1)	4.83 ±0.771a	---	2.73 ±0.750a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	2.15 ±2.885a	+82.2	0.75 ±0.235a	-1.31
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.18 ±0.222a	---	0.76 ±0.314a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos na tabela 13 pode-se observar que o grupo de ratos machos aos 14 dias aumentou em 82,2% a concentração de ácido úrico e o grupo das fêmeas reduziu em 1,31% a concentração de ácido úrico.

O teor de ácido úrico no plasma é muito influenciado por fatores extrarenais além dos renais. A hiperuricemia ocorre no aumento do metabolismo das nucleoproteínas e também na diminuição do funcionamento renal (MILLER, 1999). Isto pode ser um fator agravante pois pode estar acontecendo um comprometimento da função renal dos animais do grupo dos machos, os quais tiveram um aumento de 82,2% na concentração do ácido úrico. Apesar de a análise histopatológica não evidenciar este problema.

Na tabela 14 encontram-se registrados os valores médios da concentração de γ Glutamil transferase (γ Gama GT) e a % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados durante 14 dias com medicamento Kraftol.

De acordo com a tabela 14 observou-se que o grupo de ratos machos apresentou uma redução de 15,58% na atividade da enzima Gama GT e o grupo das fêmeas apresentou um aumento de 2,16% na atividade desta enzima aos 14 dias.

Tabela 14 - Valores médios de γ Gama Glutamil transferase (γ Gama GT) e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Gama GT U/L		Ácido Úrico U/L	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	3.66 ±1.50*b	-38.07	5 ±0.89a	-3.1
	G2 (R + Veículo - dose1)	5.91 ±1.04a	---	5.16 ±0.75a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	6.5 ±0.60b	-15.58	7.56 ±0.52a	+2.16
	G2 (R+Veículo - dose 1)	7.7 ±0.42a	---	7.4 ±0.86a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

A γ Glutamil transferase é uma enzima de detoxificação. A liberação da metionina de grupos N-terminais, tem por objetivo tornar mais difícil a destruição proteolítica das proteínas. O ácido glutâmico é trocado de posição nos N-terminais por hidrólise de enzimas proteolíticas. Esta enzima também está envolvida no transporte de aminoácidos e peptídeos através das membrans celulares na síntese protéica e na regulação dos níveis de glutation tecidual. É encontrada no fígado, vias biliares, pulmões, pâncreas, intestino, coração e cérebro. Nas obstruções intra hepática e xtra hepático são observados os amiores aumentos de 5 a 30 vezes. Também reflete doenças hepáticas relacionadas ao álcool (MOTTA, 2003).

Na tabela 15 encontram-se registrados os valores médios de fosfatase alcalina e % de variação em relação ao grupo controle de machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 15 - Valores médios da atividade da fosfatase alcalina e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		<i>Fosfatase Alcalina</i> U/L	% variação G2	<i>Fosfatase Alcalina</i> U/L	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	252.58 ±19.49*b	-45.84	240.38 ±39.87a	+5.74
	G2 (R + Veículo - dose1)	466.38 ±60.58b	---	227.33 ±15.42a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	394.95 ±34.39*a	+27.1	449.05 ±18.87*a	+7.45
	G2 (R+Veículo - dose 1)	310.73 ±34.73b	---	417.9 ±16.05b	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos na tabela 15 podemos observar que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol apresentou um aumento de 27,1% na atividade da enzima fosfatase alcalina aos 14 dias e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 7,45% na atividade desta enzima.

A fosfatase alcalina está amplamente distribuída nos tecidos humanos notadamente na mucosa intestinal, fígado, canalículos biliares, túbulos renais, baço e nos osteoblastos, leucócitos e placenta. Esta enzima está associada ao transporte lipídico no intestino e com processos de calcificação óssea por se localizar nos osteoblastos, onde ocorre a formação óssea. Como a fosfatase está localizada nas membranas de revestimento dos canalículos biliares a enzima está elevada nas desordens do trato biliar; o que provoca a destruição intra hepática. Estes aumentos são derivados à incremento da síntese desta enzima, retenção dos ácidos biliares no fígado, que solubilizam a fosfatase alcalina, e a remove da membrana plasmática dos hepatócitos, regurgitação da enzima para a circulação pelo impedimento da excreção.

Com uso de fármacos como amoxicilina, antifúngicos, benzodiazepínicos, eritromicina, esteróides anabolizantes, estrógenos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sulfoniluréias, antiinflamatórios não esteróides a hiperfosfatassemia pode ocorrer (MOTTA, 2003).

Na tabela 16 encontram-se registrados os valores médios da atividade da Aspartato amino transferase (TGO) e % de variação em relação ao grupo controle de machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 16 - Valores médios de Aspartato amino transferase (TGO) e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		TGO U/L	% variação G2	TGO U/L	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	107.81 ±2.006*a	+5.3	0	0
	G2 (R + Veículo - dose1)	102.38 ±3.906b	-----	0	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	210 ± 3.258*a	+14.75	107.38	±2.006*a
	G2 (R+Veículo - dose 1)	183 ±0.679b	---	102.38	±3.906b

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos na tabela 16 pode-se observar que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol durante 14 dias apresentou um aumento de 14,75% na atividade de TGO e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento 4,88% na atividade desta enzima.

O aumento da aspartato aminotransferase pode muitas vezes significar uma distrofia muscular (inclusive músculo cardíaco) e embolia pulmonar, além de outras condições clínicas (KAENKO, 1996, MARIZ et al., 2006). O aumento apresentado nos resultados não foram significativos, portanto não levou a nenhum tipo de alteração.

Na tabela 17 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do fígado de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 17 - Valores médios da massa relativa do fígado e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Fígado g	% variação G2	Fígado g	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	8.01 ±0.693a	+3.22	7.76 ±0.774a	-5.13
	G2 (R + Veículo - dose1)	7.76 ±0.564a	---	8.18 ±0.730a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	9.08 ±0.302a	+0.33	7.74 ±0.0.264*b	-8.83
	G2 (R+Veículo - dose 1)	9.05 ±0.269a	---	8.49 ±0.321a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 17 observou-se que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol durante 14 dias apresentou um aumento de 0,33% na massa relativa do fígado e o grupo de ratos fêmeas apresentou uma redução de 8,83% aos 14 dias. Este órgão não apresentou alterações histopatológicas.

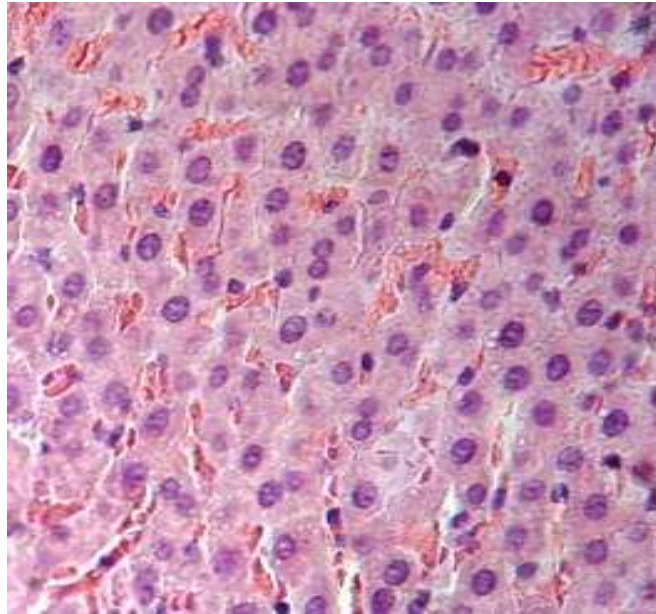


Figura 2 - Corte histológico do tecido hepático de ratos tratados com Kraftol durante 14 dias.

Na tabela 18 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa dos rins e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 18 - Valores médios da massa relativa de rins e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Rins g	% variação G2	Rins g	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.73 ±3.804a	-1.7	1.63 ±0.167a	-17.25
	G2 (R + Veículo - dose1)	1.76 ±0.106a	---	1.97 ±0.251a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	2.1 ±0.143a	-1	1.89 ±0.158a	-15.24
	G2 (R+Veículo - dose 1)	2.13 ±0.118a	---	2.23 ±0.717a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 18 pode-se observar que a massa relativa dos rins aumentou em 1% no grupo dos ratos machos e reduziu em 15,24% no grupo do ratos fêmeas. Esta redução da massa relativa dos rins do grupo dos ratos fêmeas não apresentou alteração no órgão. Como mostra a figura 3.

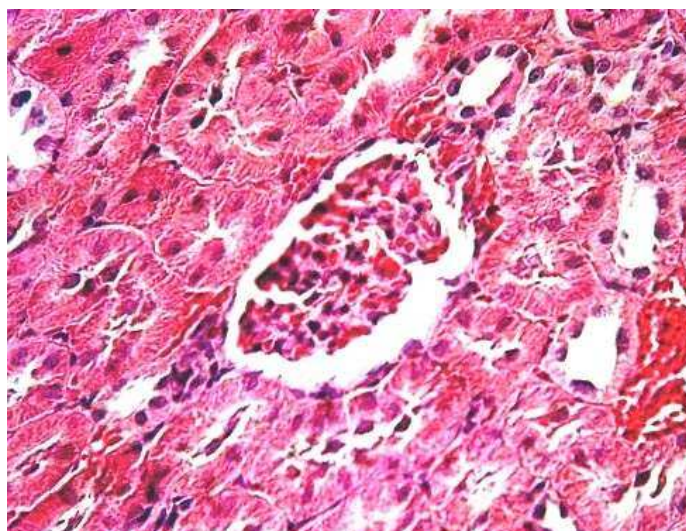


Figura 3 - Corte histológico do tecido renal de ratos fêmeas tratadas com kraftol durante 14 dias

Na tabela 19 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa de coração % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 19 - Valores médios da massa relativa de coração e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Coração g		G2	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	0.75 ±0.785a	-39.51	1.35 ±0.220a	+1.5
	G2 (R + Veículo - dose1)	1.24 ±0.224a	---	1.33 ±0.420a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.87 ±0.343a	-1,63	1.75 ±0.420*b	+1,74
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.84 ±0.687a	---	1.72 ±0.989a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos podemos observar que o grupo de ratos machos apresentou um aumento de 1,63% na massa relativa do coração aos 14 dias e o grupo dos ratos fêmeas apresentou um aumento de 1,74%. Não houve alterações no tecido cardíaco como mostra a figura 4.

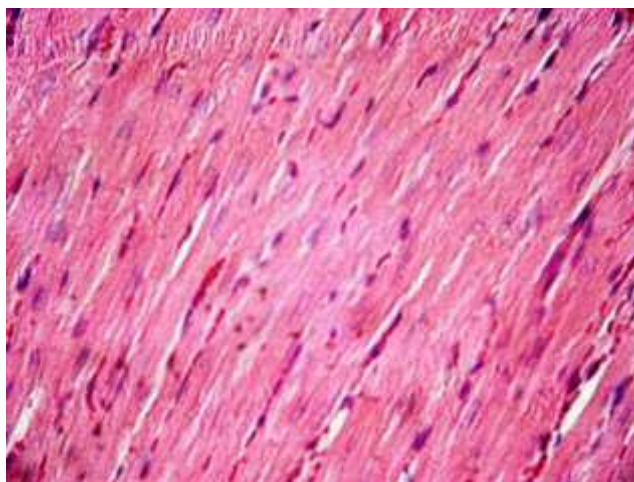


Figura 4 - Corte histológico de tecido cardíaco de ratos machos tratados com Kraftol durante 14 dias

Na tabela 20 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do estômago e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 20 - Valores médios da massa relativo de estômago e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Estômago g	% variação G2	Estômago g	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.57 ±0.210a	-31.73	1.55 ±0.287a	23.01
	G2 (R + Veículo - dose1)	2.3 ±0.353a	---	1.26 ±2.374a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.705 ±0.220a	0.11	1.73 ±0.157a	-7.48
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.703 ±0.130a	---	1.87 ±0.562a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

Observou-se que o grupo de ratos machos apresentou um aumento de 0,11% da massa relativa do estômago e o grupo de ratos fêmeas apresentou uma massa relativa de 1,06% da massa relativa aos 14 dias. Estes valores não foram significativos.

Na tabela 21 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do estômago e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 21 - Valores médios da massa relativa de intestino e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Intestino		Intestino	
		g	G2	g	G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	11.72 ±1.062a	+4.64	10.83 ±0.494*b	-17.13
	G2 (R + Veículo - dose1)	11.2 ±0.505a	---	13.07 ±0.878a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	14.88 ±1.468a	-0,33	13.07 ±0.878a	+0.69
	G2 (R+Veículo - dose 1)	14.93 ±1.036a	---	12.98 ±0.441a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos observou-se que o grupo de ratos machos apresentou uma redução de 0,33% na massa relativa do intestino aos 14 dias e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 0,69% ao 14 dias. Estes resultados não foram significativos para a massa relativa do intestino.

Na tabela 22 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do pulmão e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 22 - Valores médios da massa relativa de pulmão e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Pulmão g	G2	Pulmão g	G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.55 ±0.445a	+6,89	1.25 ±0.175a	-19,35
	G2 (R + Veículo - dose1)	1.45 ±0.270a	---	1.55 ±0.508a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.99 ±0.369a	+3,10	2,15 ±0.508*b	+0,93
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.93 ±0.589a	---	2.13 ±0.122a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 22 pode-se observar que o grupo de ratos machos aos 14 dias apresentou aumento de 3,1% na massa relativa do pulmão e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 0,93%. Estes resultados também não foram significativos para o parâmetro estudado.

Na tabela 23 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do baço e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 23 - Valores médios da massa relativa do baço e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação G2	Fêmeas	% variação G2
		Pulmão g		Pulmão g	
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	0.55 ±0.423a	-23.61	0.96 ±0.181*b	-30.43
	G2 (R + Veículo - dose1)	0.72 ±0.127a	---	1.38 ±0.482a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.47 ±0.493a	+9.09	1.60 ±0.482a	+5,26
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.21 ±0.619a	---	1.52 ±0.115a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 23 pode-se observar que o grupo de ratos machos aumentou em 9,09% a sua massa relativa do baço e o grupo de ratos fêmeas aumentou em 5,26% a massa relativa do baço aos 14 dias. Não houve alteração significativa nos resultados obtidos tanto para os ratos machos quanto para os ratos fêmeas.

Na tabela 24 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa da tireóide e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 24 - Valores médios da massa relativa de tireóide e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Tireóide g	G2	Tireóide g	G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	0.85 ±0.102a	+10.38	0.76 ±0.104a	-16.48
	G2 (R + Veículo - dose1)	0.77 ±0.606a	---	0.91 ±0.175a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	1.08 ±4.13a	+1,88	1.07 ±0.181a	+0,94
	G2 (R+Veículo - dose 1)	1.06 ±0.681a	---	1.06 ±0.314a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que o grupo de ratos machos aumentou em 1,88% a massa relativa da tireóide aos 14 dias e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 0,94%. Estes resultados também não foram significativos.

Na tabela 25 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa dos órgãos sexuais e % de variação em relação ao grupo controle de ratos machos e fêmeas tratados com o medicamento Kraftol durante 14 dias.

Tabela 25 - Valores médios da massa relativa dos órgãos sexuais e % variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle, tratados durante 14 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Órgãos Sexuais g	% variação G2	Órgãos Sexuais g	% variação G2
0	G1 (R + Kraftol - dose1)	3.63 ±0.254a	1.39	1.7 ±0.379a	-13.7
	G2 (R + Veículo - dose1)	3.58 ±0.216a	---	1.97 ±0.895a	---
14	G1 (R + Kraftol - dose1)	5.53 ±0.214a	-1.6	3.01 ±0.628a	+1,34
	G2 (R+Veículo - dose 1)	5.62 ±0.237a	---	2.97 ±0.158a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

R = ração

Dose1 = 2 ml

Veículo = sorbitol, sacarina sódica, álcool etílico, essência de cereja e água purificada

De acordo com a tabela 25 observou-se que o grupo de ratos machos apresentou uma redução de 1,6% aos 14 dias e o grupo de ratos fêmeas apresentou um aumento de 1,34% na massa relativa dos órgãos sexuais. Os resultados obtidos não confirmam algum tipo de toxicidade do medicamento.

5.2. Avaliação da Toxicidade Subcrônica (doses repetidas) do Medicamento Kraftol

Na tabela 26 encontram-se registrados os valores médios de peso de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias.

Tabela 26 - Valores médios de peso de ratos machos e fêmeas e % de variação em relação ao grupo controle submetidos a tratamento com Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Peso Kg	% variação G4 (Controle)	Peso Kg	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	242 ±5.7a	-0.81	164 ±8.94a	-5.2
	G2 (R)	226 ±9.617a	-6.61	171 ±8.21a	-1.15
	G3 (R)	248 ±14.404a	+1.63	181 ±12.94a	+4.62
	G4 (R)	244 ±9.617a	---	173 ±13.96a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	302 ±26.598a	-4.73	198 ±13.03*b	-11.6
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	313 ±5.7a	-1.26	221 ±14.31ab	-1.33
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	321 ±17.10a	+1.26	224 ±25.34a	0
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	317 ±19.23a	---	224 ±10.24a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose 1, aos 30 dias apresentou uma redução de 4,73% o peso. O grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose 2 aos 30 dias apresentou uma redução de 1,26% no peso. O G3 tratado com a dose 3 aos dias apresentou um aumento de 1,26% no seu peso em relação ao grupo tratado com o veículo do medicamento. Para o grupo de ratos machos estes valores não foram significativos.

O grupo de ratos fêmeas tratados com Kraftol dose 1 (G1), apresentou uma redução de 11,6% no peso aos 30 dias. Este resultado foi significativo. Portanto um dos primeiros sinais de toxicidade é a redução de peso, diminuição de ingestão e baixo consumo alimentar (RAUBER et al., 2006). O grupo de ratos fêmeas tratados Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 1,26% no peso aos 30 dias. O grupo tratado com Kraftol dose 3 (G3) não apresentou alteração. Os resultados para dose 2 e 3 não foram significativos para o parâmetro peso.

Na tabela 27 encontram-se registrados os valores médios de consumo de ração (g) de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 27 - Valores médios de consumo de ração e a % variação em relação ao grupo controle submetido ao tratamento durante 30 dias

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Ração g	% variação G4 (Controle)	Ração g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	33 ±8.366*a	+47.32	20 ±0b	+4.16
	G2 (R)	26.8 ±3.898ab	+19.64	18.8 ±1.095b	-2.08
	G3 (R)	24.6 ±4.505b	+9.82	20.8 ±0.44a	+8.33
	G4 (R)	22.4 ±2.190b	---	19.2 ±0.44b	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	19.6 ±0.547a	-5.76	17.4 ±2.50a	-2.24
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	22.8 ±1.788a	+9.61	17.6 ±1.67b	-1.12
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	20.4 ±0.5477a	-1.92	18 ±2.73a	+1.2
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	20.8 ±0.447a	---	17.8 ±2.16a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 27 observou-se que o grupo de ratos machos tratado com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 5,76% no consumo de ração aos 30 dias, o G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 9,61% na ingestão de ração e o G3 tratado com Kraftol dose 3 reduziu o seu consumo de ração em 1,92%. Comparando estes resultados com o grupo controle podemos afirmar que estes resultados não foram significativos para o grupo de ratos machos.

Já o grupo de ratos fêmeas tratado com Kraftol dose 1, aos 30 dias verificou-se uma redução de 2,24% no consumo de ração, o G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 1,12% e o G3 tratado com Kraftol dose 3 um aumento de 1,12% no consumo de ração. Conforme os resultados obtidos, estes não foram significativos.

Na tabela 28 encontram-se registrados os valores médios de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias.

Tabela 28 - Valores médios de ingestão de água e % variação de ratos machos e fêmeas submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Água mL	% variação G4 (Controle)	Água mL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	30.8 ±2.387a	-0.64	29.8 ±2.86a	+5.67
	G2 (R)	30.4 ±7.30a	-1.93	28.2 ±5.49a	0
	G3 (R)	29.4 ±3.781a	-5.16	31.6 ±7.73*a	+12.05
	G4 (R)	31 ±5.477a	---	28.2 ±2.1.6a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	29.36 ±0.92a	-5.77	24.12 ±1.27a	-8.49
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	33.68 ±3.363a	+8.08	26.88 ±1.88a	+1.97
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	32.88 ±1.803a	+5.51	27.6 ±1.51a	+4.7
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	31.16 ±2.155a	---	26.36 ±0.864a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

Conforme os resultados pode-se observar que o o grupo de ratos machos (G1) tratado com Kraftol dose 1 reduziu a ingestão de água em 5,77% aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 8,88% na ingestão de água e o G4 tratado com Kraftol dose 3 apresentou um um aumento de 5,51% na ingestão de água.

O grupo de ratos fêmeas (G1) aos 30 dias apresentou uma redução de 8,49% na ingestão de água. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 1,97% e o G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou um aumento de 4,7%. Portanto para ambos os sexos podemos observar que não alteração significativa na ingestão de água.

Na tabela 29 encontram-se registrados os valores médios de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 29 - Valores médios de colesterol total e % variação de ratos machos e fêmeas submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Colesterol mg/dL	% variação G4 (Controle)	Colesterol mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	123.14 ±7.632a	-0.42	120.66 ±7.97a	-1.51
	G2 (R)	117.16 ±7.694a	-5.25	121.56 ±8.19a	-0.78
	G3 (R)	118.7 ±6.20a	-4.01	130.4 ±9.97a	6.43
	G4 (R)	123.66 ±12.835a	---	122.52 ±6.59a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	85.44 ±5.27*b	-17.94	105.5 ±13.05ab	-8
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	91.82 ±8.55*ab	-11.81	88.48 ±43.06*b	-22.84
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	86.56 ±6.143*b	-16.86	96.62 ±7.19+ab	-15.74
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	104.12 ±3.270a	---	114.68 ±14.04a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela observou-se que o grupo de ratos machos G1 tratado com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 17,94% aos 30 dias na concentração de colesterol total. O G2 tratado com Kraftol dose apresentou uma redução de 11,81% e o G3 tratado com a dose 3 reduziu em 16,86% a concentração de colesterol total.

O grupo de ratos fêmeas G1 tratado com kraftol dose 1 apresentou uma redução de 8%, o G2 apresentou uma redução de 22,84% e o G3 uma redução de 15,74% na concentração de colesterol.

Para o grupo de ratos fêmeas a dose 2 foi a apresentou uma redução maior e para o grupo de ratos machos a redução maior foi verificada pela dose 3. Esta redução pode ser explicada pelas substâncias presentes no medicamento principalmente o extrato de guaraná. O extrato de guaraná possui na sua composição a teofilina, substância com ação broncodilatadora e auxilia na digestão. A teofilina tem sido utilizada pela medicina para reduzir as hiperlipidemias. Wójcicki et al., 1996, observou que a administração de doses de teofilina em coelhos hiperlipidêmicos e humanos apresentaram resultados significativos para o controle da hiperlipidemia.

Na tabela 30 encontram-se registrados os valores médios glicose de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 30 - Valores médios de glicose e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Glicose mg/dL	% variação G4 (Controle)	Glicose mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	275.5 ±66.09a	3.06	209.2 ±13.56a	5.31
	G2 (R)	225.86 ±41.13a	-15.5	270.86 ±49.04*a	36.35
	G3 (R)	207.96 ±104.59a	-22.19	252.18 ±17.22*a	26.95
	G4 (R)	267.3 ±26.45a		198.64 ±16.57a	
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	252.34 ±21.37a	-1.28	292.44 ±43.95*a	+20.9
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	297.74 ±61.43a	+16.47	246.26 ±52.99a	+1.81
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	246.38 ±29.30a	-3.61	279.24 ±52.51a	+15.44
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	255.62 ±32.84a		241.88 ±64.69a	

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

Observou-se na tabela 30 que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 1,28% na concentração de glicose aos 30 dias, o G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 16,47% e o G3 tratado com a dose 3 apresentou uma redução de 3,61%. Os resultados não foram significativos para o parâmetro glicose.

O grupo de ratos fêmeas G1 tratado com Kraftol dose 1 apresentou um aumento de 20,9% na concentração de glicose aos 30 dias, o G2 um aumento de 1,81% e o G3 apresentou um aumento de 15,44%. Para o grupo das fêmeas o aumento de 20,9% foi estatisticamente significativo.

O aumento de glicose tanto nos grupo G2 de ratos machos quanto no grupo de ratos fêmeas pode ser explicado pela presença da cafeína na composição do extrato noz de cola. A cafeína apresenta mecanismo de ação central e periférica, que podem desencadear importantes alterações metabólicas e fisiológicas, resultantes na melhoria do desempenho de atividades. Acredita-se que a cafeína gera um aumento na mobilização de ácidos graxos livres do tecidos e/ou nos estoques intramusculares, aumentando a oxidação da gordura muscular e reduzindo a oxidação de carboidratos (ALTIMARI et al., 2001).

Na tabela 31 encontram-se registrados os valores médios da concentração de triacilgliceróis de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 31 - Valores médios da concentração triacilgliceróis e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Triacilgliceróis mg/dL	% variação G4 (Controle)	Triacilgliceróis mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	49.3 ±4.079a	-3.21	44.8 ±5.32a	-8.15
	G2 (R)	49.06 ±4.54a	-3.69	41.12 ±3.99*a	-15.7
	G3 (R)	49.28 ±5.22a	-3.25	44.76 ±3.93a	-8.24
	G4 (R)	50.94 ±4.04a		48.78 ±5.34a	
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	57.84 ±6.88*a	37.12	59.32 ±7.55*b	36.55
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	55.84 ±3.78*ab	32.38	81.24 ±9.46*a	87.01
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	48.06 ±6.16bc	13.94	49.14 ±5.82bc	13.12
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	42.18 ±7.64c		43.44 ±6.26c	

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

Na tabela 32 encontram-se registrados os valores médios da concentração de proteínas totais de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 32 - Valores médios da concentração de proteínas totais e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Proteínas totais mg/dL	% variação G4 (Controle)	Proteínas totais mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	67.22 ±3.383*a	8.27	62.44 ±9.19a	4.1
	G2 (R)	66.04 ±4.830a	6.37	59.82 ±5.25a	-0.26
	G3 (R)	66.98 ±6.802*a	7.89	59.18 ±5.79a	-1.33
	G4 (R)	62.08 ±5.231a	---	59.98 ±3.39a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	80.48 ±3.94a	-2.44	80.48 ±5.22a	-3.59
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	79.96 ±3.990a	-3.07	76.3 ±3.40*a	-8.6
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	79.76 ±1.785a	-3.32	78.48 ±5.62a	-5.98
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	82.5 ±2.943a	---	83.48 ±2.50a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos pode-se verificar que o grupo de ratos machos (G1) tratados com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 2,44% na concentração de proteínas totais aos 30 dias. O grupo G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 3,07%, o G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou uma redução de 3,32% na concentração de proteínas totais. Portanto os valores não foram significativos para este parâmetro.

O grupo de ratos fêmeas tratado com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 3,59% na concentração de proteínas totais aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 reduziu em 8,86% a concentração de proteínas totais e o G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou uma redução de 5,98.

Esta redução da concentração de proteínas totais pode ser explicado pela presença de taninos nas substâncias que compõem o medicamento. Os taninos são substâncias fenólicas solúveis em água com massa molecular entre 500 e 3000 daltons, os quais apresentam a habilidade de formar complexos insolúveis em água com alcalóides, gelatina e outras proteínas (FREITAS et al., 2007).

A tabela 33 mostra os valores médios da concentração de albumina de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 33 - Valores médios de concentração de albumina e % variação em relação ao grupo controle submetido a diferentes tratamentos

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Albumina g/mL	% variação G4 (Controle)	Albumina g/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	3.84 ±0.694 ^{*a}	-23.5	4 ±0.44a	-1.47
	G2 (R)	4.18 ±0.690a	-16.73	4.080 ±0.42a	0.49
	G3 (R)	4.6 ±0.842a	-8.36	4.6 ±0.54 ^{*a}	13.3
	G4 (R)	5.02 ±0.708a	---	4.06 ±0.58a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	5.36 ±0.415a	-4.96	5.26 ±0.45a	-5.73
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	5.56 ±0.167a	-1.41	5.44 ±0.20a	-2.5
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	5.040 ±0.626a	-10.63	5.37 ±0.22a	-3.76
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	5.640 ±0.296a	---	5.58 ±0.41a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que os animais tratados com Kraftol dose 1 (G1), apresentaram uma redução de 4,96% na concentração de albumina aos 30 dias. Os animais do grupo G2 apresentaram uma redução de 1,41% na concentração de albumina e os animais do G3 apresentaram também uma redução de 10,63%. O grupo G3 apresentou uma maior redução na concentração de albumina, isto pode ser resultante do aumento da presença de taninos, já que a dose foi maior. Como foi citado anteriormente os taninos têm a capacidade de se complexarem com as proteínas.

O grupo de ratos fêmeas tratado com Kraftol dose1 (G1) apresentou uma redução de 5,73% na concentração de proteínas aos 30 dias, o G2 tratado com Kraftol dose 2 reduziu em 2,5% e o G3 apresentou uma redução de 3,76% na concentração de albumina. A redução na concentração de albumina para este não foi significativa.

Na tabela 34 encontram-se registrados os valores médios da concentração de creatinina de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 34 - Valores médios de creatinina e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Creatinina g/mL	% variação G4 (Controle)	Creatinina g/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	0.48 ± 0.836a	+2.12	0.5 ± 0.707a	-3.84
	G2 (R)	0.48 ± 0.836a	+2.12	0.46 ± 0.11a	-11.38
	G3 (R)	0.48 ± 0.836a	+2.12	0.52 ± 0.83a	0
	G4 (R)	0.47 ± 0.795a	---	0.52 ± 0.13a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	0.72 ± 0.107a	+38.46	0.6 ± 0.1a	+15.38
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	0.56 ± 0.547a	+7.69	0.5 ± 0.7a	-3.84
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	0.6 ± 0.7a	+15.38	0.52 ± 0.83a	0
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	0.52 ± 0.836a	----	0.52 ± 0.83a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 34 observou-se que o grupo tratado com Kraftol dose 1 (G1) apresentou um aumento de 38,46% na concentração de creatinina aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 7,69% na concentração de creatinina e o G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou um aumento de 15,38% aos 30 dias.

Ao se comparar os grupos de ratos fêmeas pode-se observar que o G1 apresentou uma aumento de 15,38% na concentração de creatinina, o G2 apresentou uma redução de 3,84% e o G3 não apresentou alteração na concentração de creatinina aos 30 dias.

A creatinina sérica a exemplo do ocorre com a uréia sofre influências de condições pré-renais como intensa atividade ou alterações musculares, também devido à hipovolemia decorrente da diminuição da filtração glomerular (FERNANDES e LARSSON, 2000).

Na tabela 35 encontram-se registrados os valores médios da concentração de uréia de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 35 - Valores médios de uréia e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Uréia mg/dL	% variação G4 (Controle)	Uréia mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	40.74 ±9.340a	4.94	42.54 ±6.62a	-8.71
	G2 (R)	40.92 ±5.983a	5.4	43.18 ±4.20*a	14.9
	G3 (R)	48.04 ±7.626*a	23.75	41.26 ±6.17a	9.79
	G4 (R)	38.82 ±3.302a	---	37.58 ±6.22a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	43.26 ±4.274*a	+21.17	39.9 ±4.23a	-5.71
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	34.72 ±6.02a	-2.74	41.22 ±4.21a	-4.84
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	38.96 ±3.941a	+9.13	36.54 ±6.83*a	-13.65
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	35.7 ±3.370a	---	42.32 ±7.45a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela observou-se que os ratos macho tratados com Kraftol dose 1 (G1) apresentaram um aumento de 21,17% na concentração de uréia aos 30 dias. O grupo tratado com Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 2,74% na concentração de uréia e o grupo tratado com Kraftol dose 3 (G3) apresentou um aumento de 9,13%.

Com relação ao grupo de ratos fêmeas verificou-se que o G1 tratado com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 5,71%, o G2 tratado com o Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 4,84% e o G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou uma redução de 13,65% na concentração de uréia aos 30 dias.

Assim como a creatinina a uréia sofre influências de condições pré-renais, como atividade intensa ou alterações musculares (FERNANDES e LARSSON, 2000). A hipouremia observada, valores abaixo que a referência mínima (51mg/dL), também pode nos indicar um indício de dano hepático grave, entretanto este parâmetro é mais utilizado em associação com a dosagem de creatinina, como prova de função renal (MARIZ et al., 2006)

Na tabela 36 encontram-se registrados os valores médios da concentração de bilirrubina total de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 36 - Valores médios de bilirrubina total e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Bilirrubina Total mg/dL	% variação G4 (Controle)	Bilirrubina Total mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	1.6 ±0.158a	+23.07	1.5 ±0.22a	-1.31
	G2 (R)	1.48 ±0.836a	+13.84	1.52 ±0.19a	0
	G3 (R)	1.4 ±0.158a	+7.69	1.6 ±0.15a	+5.26
	G4 (R)	1.3 ±0.158a	---	1.52 ±0.13a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	0.88 ±0.836a	-16.98	0.78 ±0.23a	-18.75
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	1.04 ±0.336a	+6.99	1.08 ±0.83a	+12.5
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	0.972 ±0.204a	-8.3	0.89 ±0.20a	-7.29
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	1.06 ±0.151a	---	0.96 ±0.15a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos observou-se que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose 1 (G1) apresentou uma redução de 16,98% na concentração de bilirrubina total aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 6,99% e o G3 uma redução de 8,3% na concentração de bilirrubina total aos 30 dias.

Comparando o grupo de ratos fêmeas pode-se observar que o G1 tratado com Kraftol dose apresentou uma redução de 18,75% na concentração de bilirrubina total aos 30 dias. As fêmeas do grupo G2 apresentaram um aumento de 12,5% e as fêmeas do G3 apresentou uma redução de 7,29% na concentração de bilirrubina. Apesar destes resultados apresentarem-se variados, estes não foram significativos para o parâmetro bilirrubina total.

Na tabela 37 encontram-se registrados os valores médios da concentração de ácido úrico de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 37 - Valores médios da concentração de ácido úrico e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Ácido Úrico mg/dL	% variação G4 (Controle)	Ácido Úrico mg/dL	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	2.8 ±0.273b	-35	3.68 ±050*a	+25.17
	G2 (R)	3.94 ±0.384*a	+40.21	3.24 ±0.49a	+10.2
	G3 (R)	2.81 ±0.541b	0	3.12 ±0.52a	+6.12
	G4 (R)	2.81 ±0.454b		2.94 ±0.41a	
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	3.32 ±0.788*a	+27.69	2.52 ±0.56a	+5
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	2.42 ±0.449b	-6.92	2.34 ±0.51a	+17
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	2.34 ±0.270*b	-10	2.94 ±0.77a	+47
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	2.6 ±0.122ab		2.4 ±0.25a	

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 37 observou-se que o grupo de ratos machos G1 apresentou um aumento de 27,69% na concentração de ácido úrico aos 30 dias. Os animais do grupo G2 apresentaram uma redução e os animais do grupo G3 também reduziram em 10% a concentração de ácido úrico aos 30 dias.

Ao se comparar os resultados do grupo de ratos fêmeas observou-se que todos os grupos apresentaram aumento na concentração de ácido úrico aos 30 dias, sendo que o maior aumento observado foi no grupo tratado com a dose 3 do medicamento.

O teor de ácido úrico no plasma é muito influenciado por fatores extrarenais além dos renais. A hiperuricemia ocorre no aumento do metabolismo das nucleoproteínas e também na diminuição do funcionamento renal (MILLER, 1999). Pode estar acontecendo um comprometimento renal nos animais do grupo de ratos machos (G1) e do grupo de ratos fêmeas (G3).

Na tabela 38 encontram-se registrados os valores médios da concentração de potássio de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 38 - Valores médios da concentração de ácido úrico e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos	% variação	Fêmeas	% variação
		Potássio mEq/L	G4 (Controle)	Potássio mEq/L	G4 (Controle)
0	G1 (R)	6.25 ±0.924*a	-5.44	6.38 ±0.96a	-9.37
	G2 (R)	6.51 ±0.584a	-1.51	5.86 ±0.76*a	-16.76
	G3 (R)	6.34 ±0.530*a	-13.57	5.74 ±0.29*a	-18.46
	G4 (R)	6.61 ±0.696a	---	7.04 ±0.6a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	4.78 ±0.634a	-2.44	5.12 ±0.36a	+1.85
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	5 ±0.547a	+2.04	5.56 ±0.20a	+9.88
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	4.74 ±0.829a	-3.26	5.26 ±0.73a	+3.95
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	4.9 ±0.78a	---	5.06 ±0.69a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 38 o grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose apresentou uma redução de 2,44% na concentração de potássio aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 aumentou em 2,04% a concentração de potássio e o G3 reduziu em 3,26% a concentração de potássio aos 30 dias. Estes resultados não foram significativos para este parâmetro.

O grupo de ratos fêmeas todos apresentaram um aumento na concentração de potássio, porém estes resultados não foram estatisticamente significativos para o parâmetro potássio.

Na tabela 39 encontram-se registrados os valores médios da atividade de fosfatase alcalina ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 39 - Valores médios da atividade de fosfatase alcalina e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Fosfatase alcalina U/L	% variação G4 (Controle)	Fosfatase alcalina U/L	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	378.2 ±80.61a	-3.97	284.24 ±55.91a	+6.22
	G2 (R)	360.72 ±61.14a	-8.4	279.54 ±56.25a	+4.46
	G3 (R)	348.18 ±40.07a	-11.59	284.92 ±41.80a	+6.48
	G4 (R)	393.84 ±55.66a	---	267.58 ±12.30a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	155.08 ±17.68a	+1.51	175.6 ±49.39a	-17.1
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	149.04 ±18.73a	-2.43	150.8 ±32.30a	-28.81
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	160.64 ±15.90a	+5.15	152.76 ±35.54a	-27.88
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	152.76 ±17.30a	---	211.84 ±112.35a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 39 pode-se observar que o grupo de ratos machos tratados com Kraftol dose 1 aumentou em 1,51% a atividade da enzima fosfatase alcalina aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 2,43% na atividade desta enzima aos 30 dias. O G3 tratado com Kraftol dose 3 aumentou em 5,15% a atividade da enzima fosfatase alcalina aos 30 dias.

O grupo de ratos fêmeas tratado com Kraftol dose 1 (G1) apresentou uma redução de 17,1% na atividade da enzima aos 30 dias. O G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou uma redução de 28,88% na atividade da enzima fosfatase alcalina e o G3 tratado com Kraftol dose 3 uma redução de 27,88% desta enzima aos 30 dias.

Na tabela 40 encontram-se registrados os valores médios da atividade de fosfatase alcalina ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 40 - Valores médios da atividade de γ Gama glutamil transferase (γ Gama GT) e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Gama GT U/L	% variação G4 (Controle)	Gama GT U/L	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	5.2 ±1.30a	0	4.6 ±0.54a	-14.81
	G2 (R)	5.86 ±0.88a	+12.69	4.9 ±0.74a	-9.25
	G3 (R)	5.8 ±0.83a	+11.53	4.92 ±0.72a	-8.88
	G4 (R)	5.2 ±0.83a	---	5.4 ±0.54a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	3.060 ±0.67a	-24.25	5.3 ±1.01a	+17.77
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	4.26 ±0.60a	+5.44	4.24 ±1.25ab	-5.77
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	3.48 ±0.37a	-13.83	2.98 ±0.36*b	-33.77
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	4.04 ±0.51a	---	4.5 ±0.47a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela observou-se que o grupo de ratos machos tratado com Kraftol dose 1 apresentou uma redução de 24,25% na atividade da enzima Gama GT. Já o grupo G2 tratado com Kraftol dose 2 apresentou um aumento de 5,44% na atividade desta enzima e o grupo G3 tratado com Kraftol dose 3 apresentou uma redução de 13,83% na atividade da enzima aos 30 dias.

O medicamento Kraftol provocou um aumento da atividade da enzima Gama GT de 17,77% no grupo G1 de fêmeas aos 30 dias e uma redução no grupo G2 de 5,77% e no grupo G3 uma redução de 33,77%.

A γ Glutamil transferase é uma enzima de detoxificação. A liberação da metionina de grupos N-terminais, tem por objetivo tornar mais difícil a destruição proteolítica das proteínas. O ácido glutâmico é trocado de posição nos N-terminais por hidrólise de enzimas proteolíticas. Esta enzima também está envolvida no transporte de aminoácidos e peptídeos através das membranas celulares na síntese protéica e na regulação dos níveis de glutatión tecidual. É encontrada no fígado, vias biliares, pulmões, pâncreas, intestino, coração e cérebro. Nas obstruções intra hepática extra hepática são observados os maiores aumentos de 5 a 30 vezes. Também reflete doenças hepáticas relacionadas ao álcool (MOTTA, 2003).

Na tabela 41 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa de fígado ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 41 - Valores médios da massa relativa de fígado e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Fígado g	% variação G4 (Controle)	Fígado g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	7.59 ±0.333b	-5	7.71 ±0.236a	1.94
	G2 (R)	7.64 ±0.379b	-4.38	7.35 ±0.333a	-2.77
	G3 (R)	9.36 ±0.194*a	17.14	9.4 ±0.125*a	24.33
	G4 (R)	7.99 ±0.719ab	---	7.56 ±0.232a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	11.03 ±0.862a	-4.55	9.736 ±0.254*a	-10.35
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	10.892 ±0.778a	-5.76	10.242 ±0.321a	-5.63
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	10.254 ±0.647*a	-11.25	9.736 ±0.184*a	-10.35
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	11.556 ±1.927a	---	10.854 ±0.265a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 41 observou-se que o medicamento Kraftol reduziu a massa do fígado dos animais aos 30 dias. O G1 apresentou uma redução de 4,55%, o G2 uma redução de 5,76% e o G3 uma redução de 11,25%. A dose 3 foi estatisticamente significativa para a redução da massa relativa do fígado. Macroscopicamente o órgão não apresentou nenhuma alteração.

Para o grupo dos ratos fêmeas o medicamento Kraftol reduziu a massa relativa do fígado de todos os grupos aos 30 dias. Sendo que as doses 1 e 3 apresentaram maior redução. Macroscopicamente nenhuma alteração foi observada no órgão.

Na tabela 42 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa de rins de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 42 - Valores médios da massa relativa de rins e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Rins g	% variação G4 (Controle)	Rins g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	0.972 ±0.892*a	-42.48	1.39 ±0.110a	-21.46
	G2 (R)	2 ±0.112*a	+18.34	2.83 ±6.02*a	+59.88
	G3 (R)	1.69 ±0.283a	0	2.98 ±2.737*a	+68.36
	G4 (R)	1.69 ±0.121a	---	1.77 ±0.870a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	2.81 ±0.392a	-3.96	2.098 ±0.378a	-18.49
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	2.828 ±0.413a	-3.34	2.364 ±0.378a	-8.15
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	2.744 ±0.477a	-6.22	2.462 ±0.772a	-4.35
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	2.926 ±0.484a	---	2.574 ±0.583a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que o medicamento Kraftol provocou uma redução na massa relativa dos rins aos 30 dias em todos os grupos tratados. O grupo G1 apresentou uma redução de 3,96%, o G2 apresentou uma redução de 3,34% e o G3 uma redução de 6,22%. Porém estes resultados não foram estatisticamente significativos.

Com relação ao grupo das fêmeas o medicamento Kraftol também causou uma redução na massa relativa dos rins aos 30 dias. O grupo G1 apresentou uma redução de 18,49%, o G2 uma redução de 8,15% e o G3 uma redução de 4,35% na massa relativa dos rins aos 30 dias. Estes resultados também não foram estatisticamente significativos e o órgão não apresentou alteração macroscópica.

Na tabela 43 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do coração de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 43 - Valores médios da massa relativa do coração e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Coração g	% variação G4 (Controle)	Coração g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	0.702 ±0.571*a	-49.35	1.296 ±0.163a	82.5
	G2 (R)	0.726 ±0.541*a	-47.61	1.182 ±0.708a	66.47
	G3 (R)	0.72 ±0.681*a	-48.05	1.574 ±0.512a	121.39
	G4 (R)	1.386 ±0.305a	---	0.71 ±0.604a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	1.24 ±0.710a	+13.97	1.754 ±0.552a	-10.51
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	1.258 ±0.224a	+15.62	1.996 ±0.250a	+1.83
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	1.090 ±0.131a	+0.18	2.008 ±0.467a	+2.44
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	1.088 ±0.511a	---	1.960 ±0.855a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 43 os animais tratados com Kraftol dose 1 (G1) apresentaram um aumento de 13,97% na massa relativa do coração aos 30 dias. Os animais do grupo tratado com Kraftol dose 2 (G2) apresentaram um aumento de 15,62% e os animais do grupo tratado com Kraftol dose 3 (G3) apresentaram um aumento de 0,18% na massa relativa do coração.

O grupo das fêmeas tratado com kraftol dose (G1) apresentou uma redução de 10,51%, o G2 um aumento de 1,83% e o G3 um aumento de 2,44% na massa relativa do coração. Para ambos os sexos os resultados não foram estatisticamente significativos. O órgão não apresentou alteração macroscópica.

Na tabela 44 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do pulmão de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 44 - Valores médios da massa relativa do pulmão e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Pulmão g	% variação G4 (Controle)	Pulmão g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	1.71 ±0.404ab	+14	1.214 ±0.726*a	-43.69
	G2 (R)	1.32 ±0.198b	-12	1.054 ±0.487*a	-51.11
	G3 (R)	2.15 ±0.121*a	+43.33	1.422 ±0.576a	-34.04
	G4 (R)	1.5 ±0.342b	---	2.156 ±0.378a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	1.78 ±0.290*b	-27.04	2.022 ±0.433a	+4.44
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	2.360 ±0.494ab	-3.27	1.866 ±0.467a	-3.61
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	2.102 ±0.263ab	-13.85	2.330 ±0.382a	+20.35
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	2.440 ±0.517a	---	1.936 ±0.413a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 44 pode-se observar que os animais que receberam a dose 1 do medicamento Kraftol durante 30 dias apresentaram uma redução de 27,04% na massa relativa do pulmão. Os animais que receberam a dose 2 apresentaram uma redução de 13,85% e os animais que receberam a dose 3 reduziram em 13,85% a massa relativa dos pulmões. Portanto a redução de 27,04% foi estatisticamente significativa para o grupo dos ratos machos que receberam a dose 1 do medicamento, conforme pode ser observado na figura 5.

Ao se comparar o grupo de ratos fêmeas, observou-se que os animais apresentaram que receberam as doses 1 e 3 apresentaram um aumento de 4,44% e 20,35% respectivamente e os animais que receberam a dose 2 apresentaram uma redução de 3,61% na massa relativa do pulmão.

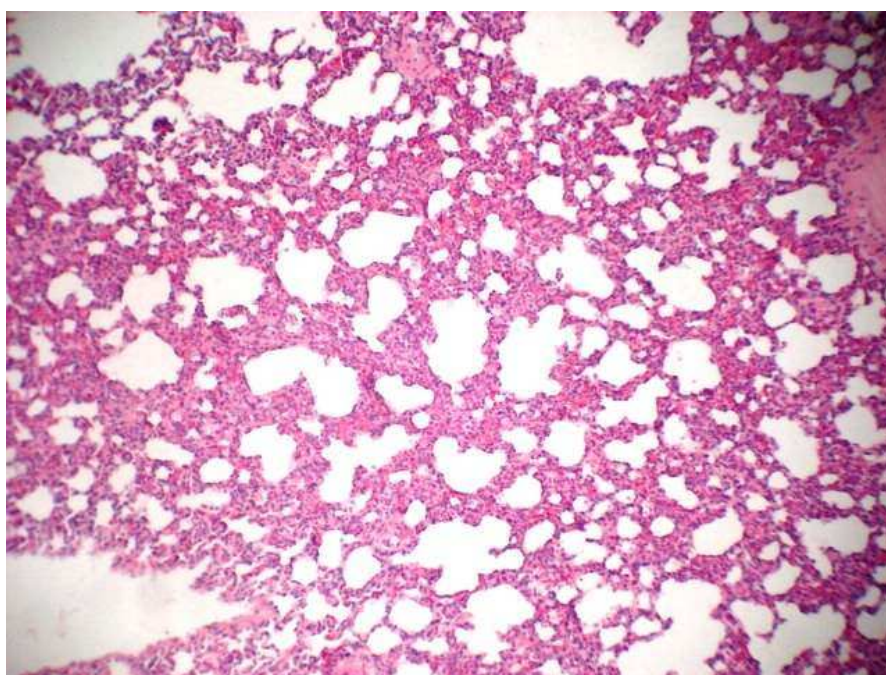


Figura 5 - Corte histológico do tecido pulmonar de ratos (G1) tratados com kraftol durante 30 dias.

Na tabela 45 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do estômago de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 45 - Valores médios da massa relativa do estômago e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Estômago g	% variação G4 (Controle)	Estômago g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	1.870 ±0.452ab	-15.84	1.366 ±0.642a	-17.9
	G2 (R)	1.880 ±0.514ab	-15.39	1.328 ±0.785a	-20.19
	G3 (R)	1.498 ±0.704*b	-32.58	1.886 ±0.634a	+13.34
	G4 (R)	2.222 ±0.344a	---	1.664 ±0.502a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	1.842 ±0.255a	-8.72	1.272 ±0.137a	+25.51
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	2.166 ±1.746a	+7.33	1.658 ±0.230a	-1.42
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	1.746 ±0.971a	-13.47	1.618 ±0.117a	-3.8
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	2.018 ±0.328a	---	1.682 ±0.152a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 45 observou-se que o grupo de ratos machos G1 apresentou uma redução de 8,72% na massa relativa do estômago aos 30 dias. O grupo G2 apresentou um aumento de 7,33% e o grupo G3 apresentou uma redução de 13,47% na massa relativa do estômago aos 30 dias. Os resultados observados na foram estatisticamente significativos.

O grupo de ratos fêmeas do grupo G1 apresentou um aumento de 25,51% o grupo G2 uma redução de 1,42% e o G3 uma redução de 3,8% na massa relativa do estômago. Estes resultados também não foram estatisticamente significativos.

Na tabela 46 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do intestino de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 46 - Valores médios da massa relativa do intestino e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Intestino g	% variação G4 (Controle)	Intestino g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	11.064 ±0.496b	-87	11.362 ±0.106a	1.82
	G2 (R)	11.206 ±0.180b	+0.39	10.364 ±0.119a	-7.11
	G3 (R)	13.558 ±0.342*a	+21.46	10.158 ±0.151a	-8.96
	G4 (R)	11.162 ±0.525b	---	11.158 ±0.315a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	16.354 ±1.837*a	+8.6	13.202 ±3.968a	+5.64
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	15.716 ±1.183a	+4.36	12.056 ±0.604a	-3.52
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	15.980 ±1.400a	+6.12	13.004 ±1.720a	+4.06
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	15.058 ±1.430a	---	12.496 ±1.742a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que todos os animais machos tratados com Kraftol dose 1 (G1) apresentaram um ligeiro aumento da massa relativa do intestino aos 30 dias. O grupo G1 apresentou um aumento de 8,6%, o grupo G2 apresentou um aumento de 4,36% e o G3 um aumento de 6,12% na massa relativa do intestino.

Observou-se que o medicamento kraftol provocou uma redução de 3,52% na massa relativa do intestino do grupo de fêmeas G2 aos 30 dias. G1 e G3 apresentaram um aumento de 5,64% e 4,06% respectivamente. Os resultados obtidos não foram significativos para este grupo.

Na tabela 47 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa do baço de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 47 - Valores médios da massa relativa do baço e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Baço g	% variação G4 (Controle)	Baço g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	0.644 ±0.779a	-14.13	1.126 ±0.716a	+21.07
	G2 (R)	0.646 ±0.610a	-13.86	1.138 ±0.383a	+22.36
	G3 (R)	0.592 ±0.420a	-21.06	0.68 ±0.524a	-26.88
	G4 (R)	0.75 ±0.156a	---	0.93 ±0.380a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	1.436 ±0.293a	+18.87	1.104 ±0.252a	-20.11
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	1.526 ±0.312a	+26.32	1.266 ±0.372a	-8.39
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	1.314 ±0.179a	+8.77	1.502 ±0.804*a	+8.68
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	1.208 ±0.229a	---	1.382 ±0.344a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 47 observou-se que o medicamento Kraftol causou um aumento na massa relativa do baço em todos os grupos. O grupo de ratos machos do grupo G1 apresentou um aumento de 18,87%, o G2 um aumento de 26,32% e o G3 um aumento de 8,77% na massa relativa do baço aos 30 dias.

Para o grupo de ratos fêmeas do grupo G1 observou-se uma redução de 20,11% e uma redução de 8,39% no baço dos animais do grupo G2 aos 30 dias. O grupo G3 apresentou um aumento de 8,68%. Portanto estes resultados também não foram significativos.

Na tabela 48 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa da tireóide de ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 48 - Valores médios da massa relativa do baço e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Tireóide g	% variação G4 (Controle)	Tireóide g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	0.824 ±0.364a	+15,40	0.844 ±0.923a	-56,35
	G2 (R)	0.662 ±0.327a	-7,28	0.718 ± 0.903a	-62,87
	G3 (R)	0.908 ±0.303a	+27,17	0.86 ±0.484a	-55,53
	G4 (R)	0.714 ±0.230	---	1.934 ±4.117a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	1.184 ±0.179a	-9,20	1 ±0.197a	-8,08
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	1.190 ±0.143a	-8,74	1,15 ±5.48a	+5.69
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	1.256 ±0.955a	-3,68	1.222 ±0.289a	+12,31
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	1.304 ±0.196a	---	1.088 ±0.224a	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com a tabela 48 observou-se que o grupo de ratos machos G1 apresentou uma redução de 9,20% na massa relativa da tireóide aos 30 dias. O grupo G2 reduziu em 8,74% a massa relativa da tireóide eo grupo G3 reduziu em 3,68% na massa relativa da tireóide aos 30 dias. Esta redução não provocou dano ao órgão, pois macroscopicamente não observou-se alterações.

Observou-se para o grupo de ratos fêmeas que apenas os animais que receberam a dose 1 do medicamento apresentaram uma redução de 8,08% na massa relativa da tireóide, mas esta não foi significativa. O grupo G2 e G3 apresentaram um aumento de 5,69% e 12,31% respectivamente na massa da tireóide aos 30 dias.

Na tabela 49 encontram-se registrados os valores médios da massa relativa da órgãos sexuais ratos machos e fêmeas e a % variação em relação ao grupo controle tratados durante 30 dias com o medicamento Kraftol.

Tabela 49 - Valores médios da massa relativa do órgãos sexuais e % de variação de ratos machos e fêmeas em relação ao grupo controle submetidos a tratamento durante 30 dias com o medicamento Kraftol

Tempo (dias)	Tratamento	Machos		Fêmeas	
		Órgãos Sexuais g	% variação G4 (Controle)	Órgãos Sexuais g	% variação G4 (Controle)
0	G1 (R)	3.772 ±0.664a	+13.82	1.448 ±0.664*b	-11.59
	G2 (R)	3.296 ±0.155a	-0.54	1.092 ±0.192*b	-58.6
	G3 (R)	3.048 ±1.310*a	-8.02	1.760 ±0.595*ab	-33.28
	G4 (R)	3.314 ±0.193a	---	2.638 ±0.131a	---
30	G1 (R + Kraftol - dose 1)	4.526 ±1.032a	-0,22	4.134 ±1.328ab	+12.95
	G2 (R + Kraftol - dose 2)	4.596 ±0.204a	+1.32	4.322 ±1.084ab	+18.08
	G3 (R + Kraftol - dose 3)	4.510 ±0.312a	-0.57	4.326 ±0.747*a	+18.19
	G4 (R + Kraftol - dose 4)	4.536 ±0.441a	---	3.660 ±0.275b	---

Médias com (*) diferem da padrão ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Dunnett.

As médias seguidas de pelo menos uma letra na coluna não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Dose 1 (0,1 mL), dose 2 (0,5 ml), dose 3 (1,0 mL), dose 4 (0,1 mL)

De acordo com os resultados apresentados na tabela 49 observou-se que os animais do G1 tratados com Kraftol dose 1 apresentaram uma redução de 0,22% e o G3 uma redução de 0,57% na massa relativa dos órgãos sexuais, o que não foi observado com as outras doses. O grupo G2 apresentou um aumento de 1,32% na massa relativa dos órgão sexuais aos 30 dias. Os órgãos sexuais destes grupos não apresentaram nenhuma alteração macroscópica.

Todos os animais do grupo de ratos fêmeas apresentaram aumento na massa relativa dos órgãos sexuais aos 30 dias. O grupo G1 aumentou em 12,95%, o grupo G2 18,08% e o G3 18,19% na massa relativa dos órgãos sexuais. Portanto nenhum dos resultados foram estatisticamente significativos.

Quanto as características observadas como não foram observadas alterações nestas características.

6. CONCLUSÃO

- O medicamento Kraftol não apresentou toxicidade oral aguda em ratos Wistar.
- Quanto as características observadas os animais não apresentaram qualquer alteração no seu padrão comportamental.
- Durante o período experimental os animais de ambos os sexos apresentaram ganho de peso, ingestão de água e consumo de ração normal, pois estes quando alterados são os primeiros sinais de toxicidade.
- Quanto a toxicidade subcrônica o medicamento apresentou algumas alterações nos parâmetros bioquímicos, como glicose, triglicérides, creatinina, ácido úrico. Os quais devem ser melhor pesquisados.
- A análise macroscópica dos órgãos não apresentou alterações.
- Portanto é necessária que seja realizado pesquisa com outras espécies de animais como recomenda o Guia de Estudo de Toxicologia Pré-clínica, para melhor garantir a segurança do medicamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTIMARI, L. R.; CYRINO, E. S.; ZUCAS, S. M.; OKANO, A. H.; BURINI, R. C. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.** V.9, p. 57-64, 2001.

Brasil 2004. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE nº 90/2004. Normas para estudos toxicológicos de produtos fitoterápicos. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 de março de 2004.

BRASIL. 2000. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 17/2000. Dispõe sobre os registros de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**. 25 de fevereiro de 2000.

ETENG, M. U.; ETTARH, E. Comparative effects of theobromine and cocoa extract on lipid profile in rats. **Nutr. Res.** v.20, p. 1513-1517, 2000.

FREITAS, R. S.; MORENO, S. R. F.; LIMA-FILHO, G. L.; FONSECA, A. S.; BERNARDO-FILHO, M. Effect of a commercial extract of *Paullinia cupana* (guaraná) on the binding of ^{99m}Tc-DMSA on blood constituents: Na *in vivo* study. **Applied radiation and Isotopes**. v. 65, p. 528-533, 2007.

JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**. v.28,n.3, p.519-528, 2005.

KANEKO, J. J. Clinical Biochemistry of domestic Animals. San Diego: **Academic Press**. 1996.

MARIZ, S. R.; CERQUEIRA, G. S.; ARAÚJO, W. C.; DUARTE, J. C.; MELO, A. F. M; SANTOS, H. B.; OLIVEIRA, K.; DINIZ, M. F. F.; MEDEIROS, I. A. Estudo toxicológicos audo do extratto etanólico de partes aéres de *Jatropha gossypifolia* L. em ratos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 16, n. 3, p. 372-378, 2006.

MOTTA, V. T. Bioquímica Clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 419p. São Paulo. Ed. Robe, 2003.

MILLER, O. Laboratório para o clínico. 8ª ed. Ed. Atheneu, 1999.

RAUBER. C.; MELLO, F. B.; MELLO, J. R. B. Avaliação toxicológica pré-clínica do fitoterápicos contendo *Aristolochia cymbifera*, *Plantago major*, *Lehea grandiflora*, *Myrocarpus frondosus*, *Piptadenia colubrina* (Cassaú Composto[®]) em ratos. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 3,n.4, p. 15-21, 2006.

WÓJCICKI, J.; GÓRNIK, A.; PAWLIK, M.; DRÓZDZIK, B.; GAWRONSKA-SALARZ. Comparative phamacokinetics of theophiline in rabbits and in humans with hypelidemia. **Pulmonary Pharmacology**. v. 9, p. 175-178,1996.