

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

TESE

**Efeitos dos extratos aquoso e hidro-alcoólico e das soluções ultradiluídas
de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ratos**

Luiz Figueira Pinto

2007



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EFEITOS DOS EXTRATOS AQUOSO E HIDRO-ALCOÓLICO
E DAS SOLUÇÕES ULTRADILUÍDAS DE
Palicourea marcgravii (RUBIACEAE) EM RATOS**

LUIZ FIGUEIRA PINTO

Sob a orientação do Professor
Paulo Fernando de Vargas Peixoto

e Co-orientação das Professoras
Ticiano do Nascimento França
Marilene de Farias Brito

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal

Seropédica, RJ
Dezembro de 2007

636.10895532

P659e

T

Pinto, Luiz Figueira, 1957-

Efeitos dos extratos aquoso e hidroalcoólico e das soluções ultradiluídas de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ratos/ Luiz Figueira Pinto. - 2007.

196 f.: il.

Orientador: Paulo Fernando de Vargas Peixoto.

Tese (doutorado)- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Veterinária.

Bibliografia: f. 81-88.

1. Bovino - Doenças - Tratamento - Teses. 2. Homeopatia - Matéria médica e tratamento - Teses. 3. Intoxicação - Tratamento homeopático - Teses. I. Peixoto, Paulo Fernando de Vargas, 1958-II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto de Veterinária. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

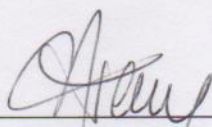
LUIZ FIGUEIRA PINTO

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal

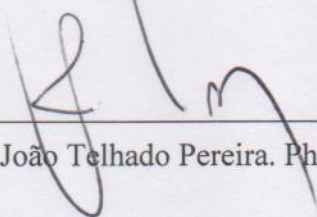
TESE APROVADA EM 13/12 /2007



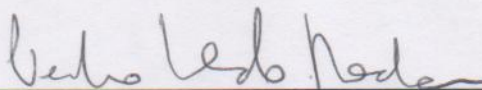
Paulo Fernando de Vargas Peixoto. Ph.D. UFRRJ
Orientador



Ticiano do Nascimento França. Ph.D. UNESA



João Telhado Pereira. Ph.D. UFRRJ



Leandro Machado Rocha. Ph.D. UFF



Lílian Rangel de Castilhos. Ph.D. UVV

RESUMO

PINTO, Luiz Figueira. **Efeitos dos extratos aquoso e hidro-alcoólico e das soluções ultradiluídas de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ratos.** 196p. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias). Instituto de Veterinária, Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de concentração Sanidade Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

A *Palicourea marcgravii* (*Pm*), a planta tóxica mais importante no Brasil, é responsável por cerca da metade das mortes por intoxicação natural em bovinos no País. A intoxicação cursa com evolução superaguda e morte súbita, atribuída ao ácido monofluoroacético, substância de alta toxidez para diversos mamíferos, inclusive o homem. A terapêutica homeopática emprega soluções ultradiluídas e dinamizadas e há evidências suficientes para explorá-la como possível proteção contra intoxicações. Os objetivos deste trabalho foram comparar os efeitos tóxicos dos extratos aquoso (EA) e hidro-alcoólico (tintura-mãe - TM) de *Pm* em ratos e avaliar o efeito das soluções ultradiluídas e dinamizadas (*Pm* 6CH e *Pm* 30CH) sobre a tolerância e ação tóxica da planta e avaliar a ocorrência de alterações clínicas, necroscópicas e histopatológicas em ratos não-intoxicados tratados com essas soluções. O EA, a TM, a *Pm* 6CH e a *Pm* 30CH foram administrados a 49 ratos distribuídos em seis grupos-teste; dois grupos adicionais foram mantidos como controle. Os grupos EA e TM foram constituídos por 10 animais cada, que receberam doses que variaram de 0,4g/kg, 0,8g/kg, 2g/kg e 4g/kg. Os grupos UD₆EA e UD₃₀EA foram constituídos por cinco ratos cada e receberam 1mL das soluções *Pm* 6CH e *Pm* 30CH, respectivamente, por via oral, três vezes ao dia, e após oito dias 2g/kg do extrato aquoso de *Pm*, por via intragástrica. Os grupos UD₆ e UD₃₀, constituídos por cinco ratos cada, receberam 1mL de *Pm* 6CH e *Pm* 30CH, respectivamente, por via oral, três vezes ao dia, durante 63 dias. Os animais foram avaliados por parâmetros clínicos, comportamentais (campo aberto e labirinto em cruz elevado), achados de necropsia e exames histopatológicos. Ocorreu morte superaguda com as doses de 0,4g/kg, 0,8g/kg, 2g/kg e 4g/kg. No grupo EA observaram-se prostração e hiperexcitabilidade nervosa, seguida, ou não, por crise convulsiva e no grupo TM depressão nervosa acentuada, sem convulsão. Havia ainda pêlos eriçados, dispnéia, cianose de extremidades, e hipotermia. À necropsia observaram-se fígado congesto e dilatação cardíaca e pelo exame histopatológico, degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais dos rins e congestão em vários órgãos. Houve diferenças nas latências para o aparecimento dos primeiros sinais clínicos, de convulsão e ocorrência de morte entres os grupos UD₃₀EA, UD₆EA e EA₁ (*Pm* 2g/kg), mas o número de animais foi considerado pequeno para se atribuir efeito protetor das soluções ultradiluídas e dinamizadas à intoxicação pela planta. Os grupos UD₆ e UD₃₀ não apresentaram diferenças clínicas, comportamentais ou necroscópicas em comparação com o grupo controle. Conclui-se que o extrato aquoso produz excitabilidade nervosa e convulsão e a tintura-mãe depressão nervosa, que há efeito acumulativo e que as soluções ultradiluídas e dinamizadas não induziram aumento ponderal da tolerância aos efeitos tóxicos da *Pm* e não produziram alterações no estado de saúde dos animais sadios.

Palavras-chave: *Palicourea marcgravii*, ultradiluídos, ácido monofluoroacético.

ABSTRACT

PINTO, Luiz Figueira. **Effects of aqueous and hydroalcoholic extracts and ultra-highly diluted solutions of *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) in rats.** 196p. Thesis (Ph.D. in Veterinary Sciences). Veterinary Institute, Postgraduate Program in Veterinary Medicine (Animal Sanity). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

Palicourea marcgravii (*Pm*) is the most important toxic plant in Brazil. It is responsible for about half of all bovine deaths by natural poisoning in the country. The poisoning has a hyperacute evolution resulting in sudden death, which is attributed to the monofluoroacetic acid. This substance has high toxicity to several mammals, including humans. The homeopathic therapeutics uses ultra-highly diluted and dynamized solutions and there is enough evidence to investigate them as possible protection against poisonings. The aims of the present work were to compare the toxic effects of aqueous (AE) and hydroalcoholic (mother tincture - MT) extracts of *Pm* in rats, evaluate the effects of ultra-highly diluted and dynamized solutions (*Pm* 6CH and *Pm* 30CH) over the development of tolerance to the toxic effects of *Pm* and evaluate clinical, necroscopic and histopathological alterations in non-intoxicated rats treated with these solutions. AE and MT groups were formed of 10 animals each which received the extract in doses of 0.4g/kg, 0.8g/kg, 2g/kg and 4g/kg, intragastrically. The UD₆EA and UD₃₀EA groups were formed of five rats each, which received respectively 1 mL of *Pm* 6CH e *Pm* 30CH solutions, by oral route, three times a day, for eight days. Then, they were intoxicated with 2g/kg of *Pm* aqueous extract, intragastrically and received the correspondent ultra-highly diluted and dynamized preparations hourly until death. The UD₆ and UD₃₀ groups were formed of five rats each and received respectively 1 mL of *Pm* 6CH and *Pm* 30CH, orally, three times a day for 63 days. The animals were evaluated using clinical parameters, including the direct observation of their behavior at the open field and at the elevated plus-maze, and the study of the macro and microscopic lesions. Hyperacute death occurred after administration of the doses of 0.4g/kg, 0.8g/kg, 2g/kg e 4g/kg. In the AE group, prostration and nervous hyperexcitability followed or not by convulsive crisis were observed. In the MT group, the animals presented marked nervous depression without convulsion. Hepatic congestion and evidence of cardiac dilation were observed in the necropsy. Hydropic vacuolar degeneration of the renal distal convoluted tubules and congestion of several organs were observed in the histopathological examination. The latencies for the emergence of the first clinical signs, the convulsions and death occurrence were different in the animals of groups AE₁ (*Pm* 2g/kg), UD₆EA and UD₃₀EA, but was considered inadequate the animals amount. Groups UD₆ and UD₃₀ did not show any clinical, behavioral, necroscopical or histopathological differences when compared to the control group. The conclusions were that the aqueous extract causes nervous excitability and convulsions while the mother tincture causes nervous depression. There is cumulative effect of the toxic substances present in the plant, and there is not evidence that the ultra-highly diluted and dynamized preparation increases the tolerance to *Pm* intoxication.

KEYWORDS: *Palicourea marcgravii*, ultra-highly diluted, monofluoroacetic acid.

LISTA DE QUADROS

N°	Assunto	Página
1	Intoxicação experimental em bovinos com plantas tóxicas do Brasil que causam morte súbita	5
2	Intoxicação experimental com <i>Palicourea marcgravii</i> em animais de fazenda	10
3	Intoxicação experimental com plantas que causam morte súbita em animais de laboratório	11

LISTA DE TABELAS

Nº	Assunto	Página
1	Correspondência do número do animal e local da marca à tinta no corpo	27
2	Classificação da depressão nervosa	31
3	Classificação da crise convulsiva	31
4	Grupos experimentais e efeitos das soluções empregadas	36
5	Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo EA)	37
6	Parâmetros clínicos das convulsões após administração do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> em ratos (grupo EA)	40
7	Alterações histológicas em ratos que receberam o extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo EA)	43
8	Alterações histológicas em ratos que receberam água de bebida filtrada (grupo controle – T0)	44
9	Intoxicação experimental em ratos que receberam a tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo TM)	46
10	Alterações histológicas em ratos que receberam a tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo TM)	51
11	Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e a solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH (grupo UD ₆ EA)	52
12	Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e a solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH (grupo UD ₃₀ EA)	53
13	Parâmetros clínicos das convulsões nos animais do grupo UD ₆ EA sob a ação da solução <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH e intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	56
14	Parâmetros clínicos das convulsões nos animais do grupo UD ₃₀ EA sob a ação da solução <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH e intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	57
15	Alterações histológicas em ratos que receberam extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e a solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH (grupo UD ₆ EA)	58
16	Alterações histológicas em ratos que receberam extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e a solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH (grupo UD ₃₀ EA)	59
17	Estudo dos efeitos da solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH nos animais do grupo UD ₆	63
18	Estudo dos efeitos da solução ultradiluída e dinamizada <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH nos animais do grupo UD ₃₀	63
19	Estudo dos efeitos da solução hidro-alcoólica a 15% no grupo T00	64
20	Alterações histológicas em ratos que receberam a solução <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH (grupo UD ₆)	66

N°	Assunto	Página
21	Alterações histológicas em ratos que receberam solução <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH (grupo UD ₃₀)	67
22	Alterações histológicas em ratos que receberam solução hidro-alcoólica a 15% (Grupo T00)	68

LISTA DE FIGURAS

N°	Assunto	Página
1	Prancha botânica de <i>Palicourea marcgravii</i> (Fonte: Tokarnia et al., 2000)	4
2	Estrutura química do fluorocitrato (Fonte: KREBS et al., 1994)	7
3	Estrutura parcial do complexo aconitase-fluorocitrato (Fonte: KREBS et al., 1994)	8
4	Local de coleta da planta <i>Palicourea marcgravii</i> na Fazenda Santa Fé – município de Valença, RJ	25
5	<i>Palicourea marcgravii</i> em floração e frutificação	25
6	Resíduo sólido e extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> preparados na proporção de 1:10	26
7	Apresentação farmacológica do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	26
8	Preparados farmacológicos aviados pela Farmácia Escola Dr. José Barros da Silva do Instituto Hahnemanniano do Brasil	27
9	Gaiolas de aço inoxidável com comedouro e bebedouro	27
10	Animais dispostos na gaiola	28
11	Administração intragástrica de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	28
12	O campo aberto	32
13	O labirinto em cruz elevado	32
14	Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> em ratos e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos (grupo EA)	38
15	Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> em ratos e a ocorrência de morte (grupo EA)	38
16	Momento de convulsão após administração de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo EA)	39
17	Momento de convulsão seguido de morte após administração de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo EA)	39
18	Aspecto anátomo-patológico de animal intoxicado pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo EA)	41
19	Degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais renais de rato intoxicado por extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> . Obj. 25x.	41
20	Degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais renais de rato intoxicado por extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> . Obj. 40x.	42
21	Tempo transcorrido entre a administração da tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> em ratos e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos (grupo TM)	45
22	Tempo transcorrido entre a administração de tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> em ratos e a ocorrência de morte (grupo TM)	45
23	Peso dos ratos após administração de tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> em doses fracionadas (grupo TM)	48
24	Apresentação de pilo-ereção no animal R37 após administração de tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> (grupo TM)	49

N°	Assunto	Página
25	Estado de depressão nervosa máxima (animal R33, grupo TM)	49
26	Estado de depressão nervosa máxima e incontinência urinária (animal R33, grupo TM)	50
27	Aspecto anátomo-patológico de animal intoxicado pela tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> (Grupo TM)	50
28	Tempo transcorrido entre a administração do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos em ratos dos grupos UD ₆ EA, UD ₃₀ EA e EA ₁	54
29	Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e a ocorrência de morte em ratos dos grupos UD ₆ EA e UD ₃₀ EA	55
30	Peso dos animais dos grupos UD ₆ EA e UD ₃₀ EA e do grupo controle T00	55
31	Avaliação da frequência de locomoção por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD ₆ EA e UD ₃₀ EA em comparação ao grupo controle T00	60
32	Avaliação da duração de parada por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD ₆ EA e UD ₃₀ EA em comparação ao grupo controle T00	61
33	Avaliação da frequência de levantar por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD ₆ EA e UD ₃₀ EA em comparação ao grupo controle T00	61
34	Peso dos animais após administração das soluções ultradiluídas e dinamizadas <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH (grupo UD ₆ EA), <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH (grupo UD ₃₀ EA) e da solução hidro-alcoólica (T00)	62
35	Avaliação da frequência de locomoção por observação em campo aberto nos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com o grupo controle T00	69
36	Avaliação da frequência de levantar por observação em campo aberto nos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com o grupo controle T00	69
37	Avaliação da duração de parada por observação em campo aberto nos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com o grupo controle T00	70
38	Avaliação da frequência de higiene corporal por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com o grupo controle e T00	70
39	Avaliação da frequência de defecação por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com o grupo controle T00	70
40	Avaliação da frequência de permanência no centro e nos braços fechados e abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00	71
41	Avaliação do tempo de permanência no centro e nos braços abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00	71
42	Avaliação do tempo de permanência nos braços fechados do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00	72
43	Avaliação do tempo de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD ₆ e UD ₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00	72

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AMHB	Associação Médica Homeopática Brasileira
CDP	<i>A Cyclopaedia of drug pathogenesis</i>
EA	Grupo teste extrato aquoso
FC	Escala centesimal em fluxo contínuo
IHB	Instituto Hahnemanniano do Brasil
Pm	<i>Palicourea marcgravii</i>
RBR	Herbário do Departamento de Botânica do Instituto de Biologia da UFRRJ
TM	Grupo teste Tintura-mãe
UD ₆	Grupo teste <i>Pm</i> 6CH
UD ₆ EA	Grupo teste <i>Pm</i> 6CH e extrato aquoso
UD ₃₀	Grupo teste <i>Pm</i> 30CH
UD ₃₀ EA	Grupo teste <i>Pm</i> 30CH e extrato aquoso
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
30CH	30 ^a centesimal hahnemanniana
6CH	6 ^a centesimal hahnemanniana

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISAO DE LITERATURA	3
2.1 A Planta <i>Palicourea marcgravii</i>	3
2.2 Plantas que Causam Morte Súbita no Brasil	3
2.3 O Princípio Ativo da <i>Palicourea marcgravii</i>	4
2.4 Intoxicação Natural e Experimental por <i>Palicourea marcgravii</i> em Animais de Fazenda	8
2.5 Intoxicação Experimental em Ratos e em Outros Animais de Laboratório	9
2.6 Modelos de Estudo Comportamental em Ratos	16
2.7 Estudos Experimentais com Substâncias Ultradiluídas	17
3. MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1 Coleta, Identificação e Catalogação da Planta <i>Palicourea marcgravii</i>	25
3.2 Preparo dos Extratos Aquoso e Hidro-Alcoólico (Tintura-Mãe) de <i>Palicourea marcgravii</i> e da Solução Hidro-alcoólica a 30%	25
3.3 Preparo das Soluções Ultradiluídas e Dinamizadas de <i>Palicourea marcgravii</i>	26
3.4 Animais, Instalações e Duração do Experimento	26
3.5 Delineamento Experimental	27
3.5.1 Experimento I	27
3.5.2 Experimento II	29
3.5.3 Experimento III	29
3.5.4 Experimento IV	30
3.6 Procedimentos Clínicos e Anátomo-patológicos	31
3.6.1 Avaliação clínica	30
3.6.2 Avaliação clínica no campo aberto	31
3.6.3 Avaliação clínica no labirinto em cruz elevado	32
3.6.4 Avaliação necroscópica e histopatológica	32
3.7 Análise Estatística	33
4. RESULTADOS	35
4.1 Experimento I	35
4.1.1 Resposta à dose única e às doses fracionadas do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	35
4.1.2 Tempo decorrido entre a administração do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e o início dos sinais clínicos	35
4.1.3 Evolução clínica da intoxicação pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	35

	Página	
4.1.4	Sinais clínicos de intoxicação pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	38
4.1.5	Achados de necropsia nos animais intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	40
4.1.6	Alterações histológicas nos animais intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	40
4.2	Experimento II	42
4.2.1	Respostas às doses únicas e fracionadas da tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	42
4.2.2	Tempo decorrido entre a administração da tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i> e o início dos sinais clínicos	42
4.2.3	Evolução clínica da intoxicação pela tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	45
4.2.4	Sinais clínicos de intoxicação pela tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	48
4.2.5	Achados de necropsia nos animais intoxicados pela tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	49
4.2.6	Alterações histológicas nos animais intoxicados pela tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	49
4.3	Experimento III	50
4.3.1	Resposta à administração do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	50
4.3.2	Tempo decorrido entre a administração do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i> e o início dos sinais clínicos	50
4.3.3	Evolução clínica da intoxicação pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	54
4.3.4	Sinais clínicos de intoxicação pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	54
4.3.5	Achados de necropsia nos animais sob a ação de substâncias ultradiluídas e dinamizadas e intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	57
4.3.6	Alterações histológicas nos animais sob a ação de substâncias ultradiluídas e dinamizadas e intoxicados pelo extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	57
4.3.7	Parâmetros da atividade geral dos animais em campo aberto	60
4.4	Experimento IV	61
4.4.1	Observações clínicas da ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas <i>Palicourea marcgravii</i> 6CH e <i>Palicourea marcgravii</i> 30CH	62
4.4.2	Achados de necropsia nos animais sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas de <i>Palicourea marcgravii</i>	62
4.4.3	Alterações histológicas nos animais sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas de <i>Palicourea marcgravii</i>	65
4.4.4	Parâmetros da atividade geral dos animais em campo aberto	65

	Página
4.4.5 Parâmetros da ansiedade dos animais no labirinto em cruz elevado	71
5 DISCUSSÃO	73
5.1 Intoxicação por <i>Palicourea marcgravii</i> no Rato	73
5.1.1 Efeitos tóxicos do extrato aquoso e da tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	73
5.1.2 Avaliação anátomo-patológica	73
5.1.3 Ação farmacológica	74
5.1.4 Sensibilidade animal	75
5.2 Estudo das Soluções Ultradiluídas e Dinamizadas	76
5.2.1 Emprego das soluções ultradiluídas e dinamizadas em animais intoxicados	76
5.2.2 Emprego de ultradiluídos em ratos sadios	77
6 CONCLUSÕES	79
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
8 ANEXOS	89

1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui diversas plantas tóxicas, algumas utilizadas como fitoterápicos, que podem causar a morte de pessoas e de diferentes espécies animais, o que torna o estudo destes vegetais de grande importância médica e socioeconômica. Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2007), as intoxicações por plantas são de ocorrência considerável em seres humanos e aproximadamente 60% ocorrem em crianças menores de nove anos, de forma acidental, e por vezes com desfecho fatal. Na pecuária bovina estima-se que aproximadamente 1.000.000 de bovinos adultos morrem, anualmente, em decorrência da ingestão de plantas tóxicas (TOKARNIA et al., 2000).

Palicourea marcgravii, arbusto que cresce em beira de matas, capoeiras e pastos recém-formados, é encontrada em quase todo o Brasil, exceto na região Sul e no Estado do Mato Grosso do Sul. É a planta tóxica brasileira mais importante e é responsável por cerca da metade das mortes por intoxicação natural em bovinos no País (TOKARNIA et al., 2000).

O quadro clínico da intoxicação por *P. marcgravii* é de evolução superaguda e os animais afetados morrem, em geral, em poucos minutos com uma “fase final dramática”, de morte súbita, o que é atribuído ao ácido monofluoroacético presente nesta planta, uma substância de alta toxicidade para diversos mamíferos, inclusive o homem (ECKSCHMIDT et al., 1989; KREBS et al., 1994; de-MORAES-MOREAU et al., 1995).

Estudos experimentais comprovaram a toxicidade de *P. marcgravii* em diferentes espécies de animais domésticos e em animais de laboratório. Contudo, alguns aspectos relativos à intoxicação por *P. marcgravii* nesta espécie animal não estão bem esclarecidos.

A identificação do princípio ativo de *P. marcgravii* levou alguns pesquisadores a buscarem solução terapêutica que resultasse em recuperação dos animais intoxicados e conseqüente diminuição dos prejuízos econômicos, sem sucesso (CHENOWETH et al., 1951; GÓRNIK et al., 1993; GÓRNIK et al., 1994). Verificou-se que a recuperação espontânea ou terapêutica em uma intoxicação somente ocorre pela ingestão com doses subletais ou limítrofes (EISIER, 1995), favorecida pelo repouso físico absoluto (TOKARNIA et al., 2000).

As práticas terapêuticas complementares são procuradas cada vez mais pelo público em geral (JONAS et al., 2001) e dentre elas têm-se a terapêutica homeopática, que emprega soluções ultradiluídas e dinamizadas, que é adotada em vários países, inclusive no Brasil, onde é recomendada pelo Ministério da Agricultura na pecuária orgânica (BRASIL, 2003) por ser oficialmente uma especialidade veterinária (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2003).

Os estudos apresentados na literatura com as soluções ultradiluídas e dinamizadas apresentam resultados controversos. Atualmente muitos autores consideram que o efeito clínico observado experimentalmente com estas soluções se devem ao efeito placebo (BRIEN et al., 2003; SHANG et al., 2005), mas que também não se pode afirmar que esses resultados negativos não se devam aos métodos empregados (ERNST e PITTLER, 1998). Experimentalmente, há evidências suficientes para se explorar as soluções ultradiluídas e dinamizadas como possível proteção contra intoxicações (LINDE et al., 1997) e estudos com estas soluções têm sido realizados em ratos e camundongos (MOREIRA et al., 1999; BONAMIN et al., 2001; FONTES et al., 2006; COELHO et al., 2006), algumas vezes com o próprio agente causal da moléstia, com resultados favoráveis. (LEWIS et al., 2002; QUEIROZ et al., 2006).

No contexto atual verifica-se então a necessidade de se investigar, em animais de laboratório, os efeitos tóxicos de *P. marcgravii* e a existência de ação biológica de soluções

ultradiluídas e dinamizadas preparadas a partir desta planta, de acordo com a farmacotécnica homeopática (BRASIL, 1997).

Este estudo objetiva melhor fundamentar os aspectos clínico-patológicos e toxicológicos sobre a intoxicação pelos extratos aquoso e hidro-alcoólico de *P. marcgravii* em ratos; mensurar o eventual efeito das soluções ultradiluídas e dinamizadas sobre a tolerância aos efeitos tóxicos de *P. marcgravii* e avaliar a ocorrência de alterações clínicas, necroscópicas e histológicas em ratos adultos tratados com soluções ultradiluídas e dinamizadas de *P. marcgravii*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A Planta *Palicourea marcgravii*

A família botânica Rubiaceae é uma das maiores da classe Magnoliopsida. O número de espécies passa de 6.000, distribuídas em 600 gêneros. É de grande importância econômica por ter representantes como *Coffea arabica*, de onde se produz o café, uma das bebidas mais usadas no mundo, além de espécies ornamentais, invasoras, medicinais e tóxicas (WATSON e DALLWITZ, 1992).

O gênero botânico *Palicourea* pertence à tribo Psychotrieae desta família e é constituída por cerca de 200 espécies de plantas arbustivas ou pequenas árvores que se distribuem desde a parte central do México até o nordeste da Argentina, principalmente em sub-bosques de matas tropicais (TAYLOR, 1997). A espécie *Palicourea marcgravii* é nativa em todo o Brasil, amplamente distribuída em regiões de terra firme e de alta pluviosidade, à exceção da Região Sul e do Estado do Mato Grosso do Sul, e desenvolve-se bem em beira de matas, em capoeiras e pastos recém formados, onde haja sombra e luz indireta suficiente (TOKARNIA et al., 2000).

A espécie *P. marcgravii* é conhecida popularmente por diferentes denominações. Devido ao fruto ser parecido com o do café, é chamada pelos nomes vulgares de “cafezinho”, “erva-café”, ou “café-bravo”; e pela coloração arroxeadada de suas folhas e frutos por “roxa”, “roxinha”, e “roxona”. O termo “vick” é utilizado por causa do odor de salicilato de metila exalado quando as folhas são esmagadas ou trituradas, o que é utilizado em sua identificação no campo. Uma denominação bem freqüente é a de “erva-de-rato”, “erva de rato palha” ou “erva de rato da mata”, em virtude do emprego em tempos passados do fruto para matar ratos, mas estes nomes também são empregados para algumas plantas da família Apocynaceae e Asclepiadaceae, e até para outras espécies de Rubiaceae, sendo então a *P. marcgravii* referida como “erva-de-rato verdadeira” (TOKARNIA et al., 2000).

A planta *P. marcgravii* é um arbusto que atinge entre 1,5m a 2m de altura, possui caule lenhoso, nodoso, quebradiço e seco, com folhas oblongo-lanceoladas, às vezes arroxeadada no dorso, quando jovens (TAYLOR, 1997). O acúmulo de alumínio nas folhas é uma característica molecular das plantas da subfamília Rubioideae, o que resulta em folhas grossas e na aquisição de uma coloração amarelo esverdeada no herbário (JANSEN et al., 2003). Segundo Taylor (1997), esta espécie floresce de novembro a março, com flores amarelas ou vermelhas arroxeadas distribuídas em panículas e a sua frutificação ocorre entre janeiro e julho, com frutos do tipo bagas globosas biloculares, de coloração vermelha passando a roxo-escuro, quase preto na maturação (Figura 1).

2.2 Plantas que Causam Morte Súbita

De acordo com Tokarnia e colaboradores (2000), há cerca de 100 plantas tóxicas de interesse pecuário no Brasil, 12 das quais causam morte súbita e são responsáveis por metade das mortes em bovinos intoxicados naturalmente por plantas no País. Estas plantas pertencem a três famílias botânicas, Rubiaceae (*Palicourea marcgravii*, *P. aeneofusca*, *P. juruana*, e *P. grandiflora*), Bignoniaceae (*Arrabidaea bilabiata*, *A. japurensis* e *Pseudocalymma elegans*) e Malpighiaceae (*Mascagnia rígida*, *M. elegans*, *M. pubiflora*, *M. aff. rígida*, *Mascagnia exotropica*) (Quadro 1).



Figura 1: Prancha botânica de *Palicourea marcgravii* (Fonte: TOKARNIA et al. 2000).

O quadro clínico da intoxicação por estas plantas é de evolução superaguda e pode ser reproduzido pela administração de doses que variam entre 0,6g/kg e 20g/kg. Os animais afetados morrem em poucos minutos, principalmente se movimentados, com uma “fase final dramática”, de morte súbita, provavelmente por insuficiência cardíaca aguda. Na maior parte das vezes, não há presença de lesões anátomo-patológicas e a histopatologia pode revelar discretas lesões regressivas e circulatórias no coração e no fígado, enquanto que nos rins pode haver uma característica lesão regressiva, a degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais (TOKARNIA et al., 2000).

2.3 O Princípio Ativo da *Palicourea marcgravii*

As plantas apresentam recursos adaptativos às condições ambientais, o que inclui a presença de substâncias nas raízes, caules, folhas, frutos ou sementes que são nocivas ou desagradáveis para alguns animais que as ingerem. Determinadas substâncias sintetizadas auxiliam na proteção contra estes animais devido à toxidez elevada que conferem à planta. Estas substâncias podem participar de determinadas funções fisiológicas, podendo ser utilizadas metabolicamente como substâncias de reserva para a síntese de proteínas, estimulação ou regulação do crescimento e da reprodução ou ainda constituírem catabólitos em processos de desintoxicação e de transformação simples de outras substâncias, cujo acúmulo pode ser nocivo ao vegetal (HENRIQUES et al., 2001).

O princípio ativo presente nas espécies botânicas implicadas nas ocorrências de morte súbita em bovinos é em grande parte desconhecido. Há fortes indícios de efeito acumulativo destas substâncias e da resistência à dessecação, preservando-se a toxidez por até mais de um ano, quando se conserva a parte aérea da planta dessecada à sombra e em temperatura ambiente (PEIXOTO et al., 1987; TOKARNIA et al., 1990; TOKARNIA et al., 2000). O potencial tóxico dos frutos da *P. marcgravii* é superior ao das folhas, que chega a ser até 10 vezes maior, de acordo com Tokarnia e colaboradores (2000).

A família Rubiaceae apresenta diversas espécies que sintetizam substâncias de ação tóxica ou farmacológica, como é o caso de *P. marcgravii*. Nesta planta já foram isolados alcalóides e saponinas, os ácidos salicílico e D-metoxibenzóico, a N-metil-tiramina e o Ácido monofluoroacético (GÓRNIK, 1988). Foram descritas ainda a presença de alcalóides

Quadro 1: Intoxicação experimental em bovinos com plantas tóxicas do Brasil que causam morte súbita. (Continua).

Espécie	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
<i>Palicourea marcgravii</i>	0,6	4h a 24h45min	Pulso venoso positivo, desequilíbrio, instabilidade, tremores musculares, decúbito esterno-abdominal e lateral, taquipnéia, pedalagem, opistótono, mugido e morte.	Negativos	Alterações regressivas e circulatórias em fígado, rim e coração. Degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais no rim.
<i>P. aeneofusca</i>	0,75	12h a 24h	Queda súbita seguida por morte.	Negativos	Acentuada degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>P. juruana</i>	2	11h50min a 13h46min	Leve desequilíbrio, relutância em andar, pulso venoso positivo, queda em decúbito lateral, pedalagem, emissão de mugidos e morte.	Negativos	Leves processos degenerativos no fígado.
<i>P. grandiflora</i>	1 e 2	No máximo em 24h	Relutância em andar, queda em decúbito, opistótono, pedalagem, mugidos e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>Arrabidaea bilabiata</i>	15	6h a 24h	Instabilidade, tremores musculares, dispnéia, pulso venoso positivo, queda abrupta, pedalagem, mugidos e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>A. japurensis</i>	1,25 a 10	6h a 22h	Relutância em andar, instabilidade, tremores musculares, micções e defecações freqüentes, dispnéia, taquicardia, pulso venoso positivo, queda em decúbito, pedalagem, mugidos ocasionais e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>Pseudocalymma elegans</i>	2,5 a 10	12h a 44h	Andar rígido, instabilidade, tremores musculares, queda em decúbito, opistótono, nistagmo, taquicardia e morte.	Negativos	Vacuolização citoplasmática em fígado e miocárdio. Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.

Quadro 1. Continuação.

Espécie	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
<i>Mascagnia rígida</i>	indeterminada	24h a 48h	Relutância em andar, tremores musculares, queda em decúbito e morte.	Negativos	Infiltrados linfo-histiocitários no miocárdio, edema e processos degenerativos nas fibras musculares do coração. Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>M. elegans</i>	indeterminada	indeterminada	Taquicardia, tremores musculares, queda em decúbito, pedalagem e morte.	Negativos	Não realizados.
<i>M. pubiflora</i>	5 a 20	16h a 48h	Relutância em se levantar, andar rígido e tremores musculares, micção freqüente, queda em decúbito, pedalagem, mugido e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim.
<i>M. aff. rígida</i>	0,625 a 2,5	17h45min a 37h45min	Dispnéia, micção freqüente, queda em decúbito, movimentos desordenados com a cabeça, tremores musculares, pulso venoso positivo, pedalagem, mugido e morte.	Negativos	Degeneração hidrópico-vacuolar associada à picnose nuclear das células epiteliais dos túbulos contornados distais no rim, leve degeneração de hepatócitos.
<i>Mascagnia exotropicalis</i>	5 a 10	14h a 23h	Cansaço, jugular ingurgitada, leves tremores, contrações musculares bruscas, taquicardia, decúbito e morte.	Intensa coloração avermelhada da mucosa do intestino delgado, edema da parede da vesícula biliar.	Degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais no rim, congestão centro-lobular no fígado, congestão e hemorragias na mucosa do intestino delgado.

Segundo Tokarnia e colaboradores (2000).

indólicos, que podem ser tóxicos para os bovinos, em algumas plantas do gênero *Palicourea* (PEREIRA et al., 2003) e Coelho e colaboradores (2007) isolaram cristais de oxalato de cálcio e salicilato de metila nas folhas de *P. longiflora* e levantaram a hipótese da associação destas substâncias com o ácido monofluoroacético no desenvolvimento do quadro toxicológico das plantas do gênero *Palicourea*; da mesma forma, Górnjak e colaboradores (1986) atribuíram a ocorrência de crises convulsivas na intoxicação em ratos à grande quantidade de cafeína presente nas folhas de *P. marcgravii*. E, Kermmerling (1996) atribui a duas outras substâncias, a N-metiltiramina e a 2-metiltetrahydro-beta-carbolina, além do fluoroacetato, a toxidez desta planta.

Em um estudo experimental foi evidenciada a semelhança do quadro clínico resultante da intoxicação pelo extrato cru de *P. marcgravii* com a intoxicação pelo ácido monofluoroacético em ratos (ECKSCHMIDT et al., 1989). Posteriormente, Krebs e colaboradores (1994) realizaram exames qualitativo e quantitativo por espectroscopia revelando a presença de ácido monofluoroacético na planta *P. marcgravii*, enquanto que de Moraes-Moreau e colaboradores (1995) calcularam a dose letal e a dose latência do extrato desta planta e do ácido monofluoroacético em ratos, e obtiveram curva dose-resposta equivalente. Estes estudos confirmam que o princípio tóxico presente nesta planta é o ácido monofluoroacético e que a ocorrência de intoxicação seguida por morte súbita pode ser atribuída exclusivamente a esta substância química.

A literatura especializada de um modo geral atribui o quadro clínico superagudo da intoxicação por *P. marcgravii*, que resulta em morte súbita, à ação do ácido monofluoroacético presente nas partes aéreas e nos frutos da planta. O sal deste composto, o monofluoroacetato de sódio, também conhecido como 1080, é hidrossolúvel e rapidamente absorvido por ingestão ou inalação sendo uma substância altamente tóxica para diversos mamíferos, inclusive o homem. Esta substância, logo após ser absorvida pelo organismo é convertida em um metabólito tóxico, o fluorocitrato, que atua por inibir especificamente a aconitase, enzima responsável pelo desdobramento do citrato em *cis*-aconitato no ciclo de Krebs. Há interrupção do metabolismo energético celular, que resulta em acúmulo de citrato nos tecidos e morte em torno de 24 horas por fibrilação ventricular ou falência respiratória (CHENOWETH et al., 1951; GÓRNIK et al., 1994; EISIER, 1995; TOKARNIA et al., 2000; GONCHAROV et al., 2005). A aconitase contém o íon Fe^{2+} em seu centro ativo que se liga irreversivelmente ao átomo de flúor na molécula do fluorocitrato, conforme apresentado nas Figuras 2 e 3 (KREBS et al., 1994).

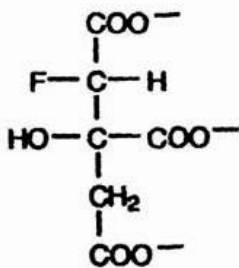


Figura 2: Estrutura química do fluorocitrato (Fonte: KREBS et al., 1994).

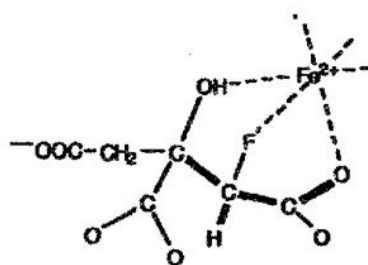


Figura 3: Estrutura parcial do complexo aconitase-fluorocitrato (Fonte: KREBS et al., 1994).

Recentemente um estudo com o extrato liofilizado de *P. corymbifera* empregando técnicas de cromatografia gasosa / espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear F^{19} , que detectam substâncias diluídas até a concentração de 10^{-12} g, não detectou a presença de ácido monofluoroacético, sendo questionado se esta substância seria a única responsável pela alta toxicidade do extrato liofilizado em camundongos, apesar do resultado positivo para o ácido monofluoroacético na análise cromatográfica em camada delgada e do perfil tóxico similar (RIBEIRO DE ASSIS et al., 2006).

O reconhecimento do ácido monofluoroacético como responsável pelo quadro de morte súbita em bovinos por intoxicação natural levou alguns pesquisadores a buscarem solução terapêutica que resultasse em recuperação dos animais intoxicados e conseqüente diminuição dos prejuízos econômicos. Estudos realizados em diversas espécies animais intoxicados pelo fluoroacetato apontam o monoacetato de glicerol como o antídoto mais prático e eficiente, e que as substâncias anticonvulsivantes podem diminuir a taxa de mortalidade, pois possibilitam um maior tempo para a eliminação dos catabólitos (CHENOWETH et al., 1951; GÓRNIK et al., 1993; GÓRNIK et al., 1994) por aumentar a latência para o aparecimento das crises convulsivas (PÉREZ DE ALEJO et al., 1996; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002).

Os animais sensíveis, que recebem doses letais de monofluoroacetato, não se recuperam pelo emprego de substâncias consideradas antídotos e a recuperação espontânea ou terapêutica em uma intoxicação pode ocorrer quando são utilizadas doses subletais. A resistência animal ao monofluoroacetato é atribuída à reduzida habilidade em converter fluoroacetato em fluorocitrato e à maior habilidade em produzir defluorização do fluoroacetato (EISIER, 1995).

A medida mais prática e imediata que deve ser tomada nas intoxicações naturais pelas plantas que apresentam o ácido monofluoroacético é manter o animal em repouso físico absoluto por pelo menos 48 horas, para favorecer a eliminação do princípio ativo que tem efeito acumulativo (TOKARNIA et al., 2000).

2.4 Intoxicação Natural e Experimental por *Palicourea marcgravii* em Animais de Fazenda

P. marcgravii foi a primeira planta tóxica brasileira estudada (TOKARNIA et al., 2000). É considerada a mais importante dentre todas as causadoras de morte súbita, por apresentar ampla distribuição geográfica, boa palatabilidade para o gado, alta toxidez e efeito acumulativo (PEIXOTO et al., 1987; TOKARNIA et al., 2000). Estima-se que aproximadamente 500.000 bovinos morrem anualmente intoxicados por esta planta no Brasil (TOKARNIA et al., 2000).

A ocorrência de intoxicação natural em bovinos no Brasil por *P. marcgravii* provavelmente existe desde quando se iniciou a pecuária extensiva, com a derrubada da mata para formação de pastagens, principalmente na região central e norte do País, durante o período colonial (SOTO-BLANCO et al., 2004). Os primeiros relatos de seu estudo se devem a Pacheco e Carneiro (1932) e Doberëiner e Tokarnia (1959). O quadro clínico surge algumas horas após a ingestão da planta, com a manifestação de instabilidade motora, tremores musculares, queda em decúbito esterno-abdominal e depois lateral, pulso venoso positivo, movimentos de pedalagem, mugidos e convulsão final tônica. Alguns animais, com a evolução do quadro, apresentam relutância em se movimentar e é elevado o índice de letalidade. Os achados de necropsia são comumente negativos, e hemorragias no epicárdio e congestão pulmonar e da mucosa do intestino delgado podem ocasionalmente ser observadas. As alterações histológicas são também escassas. Discretas alterações regressivas e circulatórias no coração e fígado, bem como a característica degeneração hidrópico-vacuolar nas células epiteliais dos ductos contornados distais renais são observadas (TOKARNIA et al., 2000). Alterações cardíacas focais de natureza regressiva proliferativa foram relatadas em um caso de intoxicação natural em bovino (TOKARNIA et al., 1994).

Dentre os animais de fazenda, os bovinos são os mais sensíveis à ingestão natural de *P. marcgravii* que a ingere mesmo sem fome e em pasto com forragem abundante, o que evidencia sua boa palatabilidade. A morte súbita ocorre com pequena quantidade ingerida e os animais que sobrevivem não desenvolvem comportamento instintivo de não ingestão. (TOKARNIA et al., 2000). A ocorrência de intoxicação natural tem sido praticamente exclusiva nos bovinos, mas recentemente foi relatada em caprinos e ovinos (SOTO-BLANCO, 2004).

A intoxicação experimental com *P. marcgravii* foi produzida em bovinos (PACHECO e CARNEIRO, 1932; DÖBEREINER e TOKARNIA, 1959; TOKARNIA e DÖBEREINER, 1986), em caprinos (PACHECO e CARNEIRO, 1932; TOKARNIA et al., 1991), em ovinos (TOKARNIA et al., 1986) e em eqüinos (PACHECO e CARNEIRO, 1932; TOKARNIA et al., 1993). Estas espécies animais se mostraram sensíveis à ingestão experimental da planta com respostas clínicas semelhantes e predomínio de sinais de insuficiência cardíaca nos bovinos, ovinos e caprinos, e de excitabilidade nervosa nos eqüinos. Em ruminantes, na maioria dos casos, a evolução clínica foi exacerbada pelo exercício físico. Os achados de necropsia em todas as espécies foram praticamente negativos, enquanto que os exames histopatológicos revelaram uma lesão bastante característica no rim, em parte dos animais, sob a forma de degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, tendo sido mais grave nos eqüinos (Quadro 2).

2.5 Intoxicação Experimental em Ratos e em Outros Animais de Laboratório

Diversos autores realizaram intoxicação experimental em animais de laboratório com plantas tóxicas nativas do Brasil, que causam morte súbita, dos gêneros *Palicourea* (Rubiaceae), *Arrabidaea* (Bignoniaceae), e *Mascagnia* (Malpighiaceae) (Quadro 3).

O primeiro estudo de intoxicação experimental com a planta *P. marcgravii* em ratos, coelhos e cobaias foi realizado por Pacheco e Carneiro (1932). Estes autores forneceram pão embebido em extrato aquoso da planta a dois ratos selvagens. Após algumas horas estes animais foram encontrados imóveis e encolhidos, com os pêlos arrepiados e a respiração acelerada e dispnéica. Os animais permaneciam assim ao longo de dois dias, não reagiam aos estímulos para movimentá-los, permaneciam em decúbito abdominal, com agitação da cabeça, tremores no corpo e desequilíbrio ao tentar erguer-se. Um animal morreu após 48 horas e o outro foi eutanasiado. As lesões macroscópicas observadas foram: congestão pulmonar, congestão e hemorragia do intestino delgado e o baço enegrecido.

Quadro 2: Intoxicação experimental com *Palicourea marcgravii* em animais de fazenda.

Referência	Espécie	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
Tokarnia e Döbereiner (1986)	Bovina	0,6	4h a 24h45min.	Pulso venoso positivo, desequilíbrio, instabilidade, tremores musculares, decúbito esterno-abdominal e lateral, taquipnéia, pedalagem, opistótono, mugido e morte.	Negativos	Alterações regressivas e circulatórias em fígado, rim e coração. Degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais no rim.
Tokarnia et al. (1986)	Ovina	0,5 a 1	14h a 15h15min.	Taquipnéia, taquicardia, relutância em andar, tremores musculares, decúbito lateral, pedalagem, opistótono e morte.	Negativos	Alterações regressivas e circulatórias em fígado e rim. Degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais no rim. No miocárdio alterações de natureza regressiva, inflamatória e proliferativa.
Tokarnia et al. (1991)	Caprina	0,6 a 1,0	14h03min a 2 dias e meio.	Relutância em andar, andar com membros rígidos, tremores musculares, decúbito esterno-abdominal e depois lateral, dispnéia acentuada e morte.	Negativos	Alterações regressivas em fígado, rim e coração.
Tokarnia et al. (1993)	Eqüina	0,6 a 1,0	12h23min a 49h40min.	Sudorese intensa, inquietação, tremores, movimentos abruptos involuntários da cabeça ou afetando todo o corpo, instabilidade e incoordenação, lábio inferior flácido, pulso venoso positivo, conjuntivas congestionadas, respiração ofegante e morte.	Negativos	Alterações regressivas e circulatórias em fígado, rim e coração. Necrose de células epiteliais dos túbulos uriníferos.

Quadro 3: Intoxicação experimental com plantas que causam morte súbita em animais de laboratório. (Continua).

Referência	Animal	Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
Pacheco e Carneiro (1932)	Rato	<i>P. marcgravii</i>	Não determinada	48 horas	Imobilidade, decúbito abdominal, pêlos arrepiados, dispnéia, agitação da cabeça, tremores musculares, e desequilíbrio ao tentar erguer-se.	Congestão pulmonar, congestão e hemorragia do intestino delgado e baço enegrecido.	Não realizado
Döbereiner e Tokarnia (1982)	Coelho	<i>P. grandiflora</i>	2	1h50min a 7h35 min.	Morte súbita	Congestão hepática	Dissociação centrolobular das trabéculas e leve degeneração hidrópico-vacuolar das células hepáticas.
Tokarnia e Döbereiner (1982)	Coelho	<i>P. juruana</i>	0,5 a 4	2h15min a 6h30min.	Morte súbita	Negativos	Leves processos degenerativos no fígado.
Peixoto et al. (1987)	Coelho	<i>P. marcgravii</i>	0,125 a 2	34min a 13h01min.	Movimentos desordenados e geralmente violentos, seguidos de respiração ofegante e espaçada, e morte.	Congestão e lobulação hepática evidente.	Necrose, tumefação e vacuolização de hepatócitos; atrofia compressiva e dissociação dos cordões hepáticos; presença de microtrombos nos sinusóides e nas veias sublobulares e edema dos espaços de Disse; no coração edema intracelular e afastamento entre as fibras, aumento da eosinofilia com perda de estriação das fibras e raros infiltrados inflamatórios linfocitários; nos rins, tumefação e degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais.
Górniak et al. (1989)	Rato	<i>P. marcgravii</i>	6mL	1 a 4 horas	Prurido e salivação, dificuldade locomotora, tremores musculares, depressão seguida por convulsão tônico-clônica e morte.	Negativos	Negativo

Quadro 3. Continuação.

Referência	Animal	Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
Ribeiro de Assis et al. (2006)	Camundongo	<i>P. corymbifera</i>	1,05 e 1,10	15 minutos	Contorções, tremores, convulsões tônico-clônicas seguidas de morte.	Negativos	Negativos
Döbereiner e Tokarnia (1983)	Coelho	<i>Arrabidaea japurensis</i>	0,83	1h25min a 6h36min.	Morte súbita	Negativos	Congestão hepática e leve a moderada dissociação centrolobular das trabéculas e leve a moderada degeneração hidrópico-vacuolar das células hepáticas e necrobiose na zona intermediária do lóbulo hepático.
Döbereiner et al. (1984)	Coelho	<i>A. bilabiata</i>	1 a 6	2h22min a 12h07min.	Movimentos desordenados violentos, acompanhados da emissão de gritos, com queda, dispnéia e morte.	Negativos	Necrose, vacuolização citoplasmática e degeneração albuminosa-granular dos hepatócitos, congestão, dissociação dos cordões dos hepatócitos e atrofia congestiva destes, presença de esferas eosinofílicas nos sinusóides e edema dos espaços de Disse; edema intracelular das fibras cardíacas, afastamento entre estas e presença de foco de eosinofilia aumentada no músculo cardíaco; degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais renais e tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados na junção córtico-medular.

Quadro 3. Continuação.

Referência	Animal	Planta	Dose letal (g/kg)	Tempo entre a administração e o óbito	Quadro clínico	Achados de necropsia	Exame histopatológico
Tokarnia et al. (1985)	Coelho	<i>Mascagnia aff rigida</i>	0,5 e 2	2h45min a 10h30min.	Movimentos desordenados violentos, acompanhados da emissão de gritos, com queda, dispnéia e morte.	Leves alterações no fígado.	Necrose, vacuolização citoplasmática e degeneração albuminosa-granular dos hepatócitos, congestão, atrofia congestiva e dissociação dos cordões dos hepatócitos, presença de esferas eosinofílicas nos sinusóides e edema dos espaços de Disse. Edema intracelular das fibras cardíacas, afastamento entre estas e presença de foco de eosinofilia aumentada no músculo cardíaco. Degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais e tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados na junção córtico-medular dos rins e esteatose de variável localização.
Döbereiner et al. (1986)	Coelho	<i>M. pubiflora</i>		6h2min a 45h39min.	Morte súbita	Congestão hepática e pulmonar	Alterações degenerativas e vasculares no fígado, rins e coração.
Tokarnia et al. (1987)	Coelho	<i>M. rigida</i>	4	5h47min a 11h35min.	Morte súbita	Lobulação perceptível e congestão hepática e pulmonar.	Alterações degenerativas e vasculares.
Tokarnia et al. (1998)	Coelho	<i>Mascagnia sp</i>		3h24min a 24h49min.	Movimentos desordenados e muitas das vezes violentos, com emissão de gritos, queda, dispnéia e morte.	Congestão e lobulação evidente no fígado, às vezes centro dos lóbulos mais claros e esplenomegalia.	Alterações regressivas e circulatórias no fígado e baço.

Não foram relatados exames histopatológicos. A intoxicação com morte súbita também foi observada em coelhos e em cobaias.

O coelho foi considerado um modelo animal adequado para o estudo de toxidez e como recurso auxiliar na identificação da *P. marcgravii*, por apresentar o quadro de morte súbita, com doses entre 0,125g/kg e 2g/kg. A utilização de folhas dessecadas por via intragástrica provocou os primeiros sintomas após 34 minutos a 13 horas e um minuto, porém, na maior parte dos casos, entre uma e sete horas. A evolução foi superaguda, variando de um a cinco minutos na maioria dos animais e nos demais de no máximo três horas e quatro minutos. Os animais apresentaram movimentos desordenados, geralmente violentos, seguidos de respiração ofegante, espaçada e morte. Os achados de necropsia foram congestão e lobulação hepática evidente. Na histopatologia observaram-se necrose, tumefação e vacuolização de hepatócitos; atrofia compressiva e dissociação dos cordões hepáticos; presença de microtrombos nos sinusóides e nas veias sublobulares e edema dos espaços de Disse. No coração, observaram-se edema intracelular e afastamento entre as fibras, aumento da eosinofilia com perda de estriação das fibras e raros infiltrados inflamatórios linfocitários. Nos rins, observaram-se tumefação e degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais (PEIXOTO et al., 1987).

A informação de que os frutos têm toxidez superior à das folhas de *P. marcgravii*, relatados por Pacheco e Carneiro (1932), foi confirmada por Tokarnia e colaboradores (1994).

A dose letal dos frutos maduros dessecados em coelhos foi de 0,05g/kg, e a manifestação do quadro de morte súbita ocorreu depois de transcorridos pelo menos cinco horas, com uma evolução entre um a três minutos. Na necropsia, observou-se fígado com nítida lobulação. À microscopia havia necrose coagulativa predominantemente paracentral, entremeada por neutrófilos, tumefação e vacuolização de hepatócitos adjacentes às áreas de necrose; no coração, áreas de necrose incipiente nas fibras cardíacas do músculo papilar (TOKARNIA et al., 1994).

A administração oral de extratos aquosos de *P. marcgravii* em coelhos, hamsters, cobaias, e ratos produziu efeitos tóxicos e morte súbita semelhantes aos descritos em bovinos, todavia o rato apresentou o menor tempo de latência para o aparecimento de convulsão tônico-clônica, que foi precedida de prurido generalizado e diminuição da movimentação (GÓRNIAK, 1986). Foi observado nesta espécie que estímulos sonoros podem precipitar crises convulsivas e o emprego de depressores nervosos, como o haloperidol e o pentobarbital sódico, e tranqüilizantes como a clorpromazina, a xilazina, e o diazepam, podem reduzir o aparecimento de convulsões e a incidência de morte (GÓRNIAK, 1986). Concluiu-se que podem existir diferentes princípios ativos responsáveis pelos sinais e sintomas na intoxicação por *P. marcgravii* e que diferentes sistemas de neurotransmissão central estão envolvidos na etiologia da convulsão (GÓRNIAK, 1988).

Foram realizados estudos de intoxicação experimental com animais de laboratório com outras espécies de *Palicourea*, como *P. grandiflora* (DÖBEREINER e TOKARNIA, 1982) e *P. juruana* (TOKARNIA e DÖBEREINER, 1982) em coelhos e *P. corymbifera* em camundongos (RIBEIRO DE ASSIS et al., 2006). A administração de folhas dessecadas e pulverizadas de *P. grandiflora*, por sonda gástrica, na dose de 2g/kg, matou todos os coelhos depois de transcorrido uma hora e 50 minutos a sete horas e 35 minutos. A evolução para morte súbita ocorreu entre um a quatro minutos. Alguns animais apresentaram congestão hepática na necropsia e, na maioria dos casos, na histopatologia foram observadas dissociação centrolobular das trabéculas e leve degeneração hidrópico-vacuolar das células hepáticas (DÖBEREINER e TOKARNIA, 1982). O estudo com *P. juruana* mostrou que os frutos dessecados e pulverizados foram pelo menos 10 vezes mais tóxicos que as folhas para os coelhos, que a dose letal das folhas dessecadas foi de 0,5g/kg a 4g/kg e os sintomas apareceram entre duas horas e 15 minutos a seis horas e 30 minutos. A evolução para morte

súbita ocorreu entre um minuto a nove minutos. Os achados de necropsia foram nulos e a histopatologia revelou leves processos degenerativos no fígado (TOKARNIA e DÖBEREINER, 1982). A aplicação de extrato liofilizado por via intraperitoneal de *P. corymbifera* em camundongos, em doses que variaram entre 1,5g/kg e 6g/kg, resultou em contorções, tremores e convulsões tônico-clônicas seguidas de morte, depois de transcorridos 15 minutos da administração. Não foram observadas lesões cadavéricas e histológicas (RIBEIRO DE ASSIS et al., 2006).

A administração por via oral de plantas tóxicas do gênero *Arrabidaea* também resultou em intoxicação seguida por morte súbita em coelhos. Estes animais se mostraram mais sensíveis que os bovinos à intoxicação por *A. japurensis*; os sintomas surgiram entre uma hora e 25 minutos a seis horas e 36 minutos, após a administração da dose letal de 0,83g/kg, e a evolução variou entre um e quatro minutos (DÖBEREINER e TOKARNIA, 1983). Por outro lado, em um experimento com *A. bilabiata* houve grande variação na dose, pois a menor dose letal foi de 1,0g/kg e a dose de 6g/kg não foi capaz de provocar o óbito. O tempo de latência variou de duas horas e 22 minutos a 12 horas e sete minutos. A evolução superaguda variou de meio a quatro minutos e em um animal foi de 17 minutos. Os animais intoxicados apresentaram movimentos desordenados violentos, acompanhados da emissão de gritos, com queda, dispnéia e morte (DÖBEREINER et al, 1984).

As lesões observadas em alguns dos animais mortos por *A. japurensis* foram congestão hepática, leve a moderada dissociação centrolobular das trabéculas, leve a moderada degeneração hidrópico-vacuolar das células hepáticas e necrobiose na zona intermediária do lóbulo hepático (DÖBEREINER e TOKARNIA, 1983). Nos experimentos com *A. bilabiata* os achados de necropsia foram negativos, porém havia na histopatologia congestão, necrose, vacuolização citoplasmática e degeneração albuminosa-granular com dissociação e atrofia congestiva dos cordões de hepatócitos, presença de esferas eosinofílicas nos sinusóides e edema dos espaços de Disse; edema intracelular das fibras cardíacas, afastamento entre estas e foco eosinofílico no músculo cardíaco; degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais e tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados na junção córtico-medular (DÖBEREINER et al, 1984).

Estudos experimentais demonstraram a sensibilidade do coelho às plantas do gênero *Mascagnia*. A menor dose letal para a espécie *M. aff rigida* foi de 0,5g/kg e a dose que levou ao óbito todos os coelhos foi de 2g/kg, com um tempo de latência de duas horas e 45 minutos a 10 horas e 30 minutos e uma evolução superaguda de um a quatro minutos. Os animais intoxicados apresentaram movimentos desordenados violentos, acompanhados da emissão de gritos, com queda, dispnéia e morte (TOKARNIA et al., 1985). Na intoxicação por *M. pubiflora* a dose letal dos frutos foi de 1g/kg, seis vezes mais tóxicos que as folhas e os primeiros sinais de intoxicação ocorreram entre seis horas e dois minutos e 45 horas e 39 minutos para as folhas e entre duas horas e 18 minutos e 20 horas para os frutos, após as suas administrações. O quadro clínico foi de morte súbita entre um a três minutos (DÖBEREINER et al., 1986). A dose letal das folhas dessecadas *M. rigida* foi de 4g/kg e dos frutos variou entre 0,125g/kg e 0,5g/kg, aproximadamente 20 vezes mais tóxicos que as folhas. Os primeiros sintomas surgiram entre cinco horas e 47 minutos a 11 horas e 35 minutos para as folhas e entre uma hora e 15 minutos e 28 horas e 13 minutos para os frutos. A evolução do quadro clínico foi de um a dois minutos e um a quatro minutos para as folhas e os frutos, respectivamente (TOKARNIA et al., 1987). A administração de folhas de *Mascagnia exotropicalis* provocou sintomas entre três horas e 24 horas e 49 minutos, com evolução clínica para morte súbita entre um a quatro minutos. O quadro iniciava por movimentos desordenados e muitas das vezes violentos, com emissão de gritos, queda, dispnéia e morte (TOKARNIA et al., 1998).

Os achados de necropsia relatados na intoxicação por *M. aff rigida* foram leves alterações no fígado. A histopatologia revelou necrose, vacuolização citoplasmática e degeneração albuminosa-granular dos hepatócitos, congestão, dissociação e atrofia congestiva dos cordões dos hepatócitos, presença de esferas eosinofílicas nos sinusóides e edema dos espaços de Disse; edema intracelular das fibras cardíacas, afastamento entre estas e presença de foco de eosinofilia aumentada no músculo cardíaco; degeneração hidrópico-vacuolar das células epiteliais dos túbulos contornados distais, tumefação das células epiteliais dos túbulos contornados na junção córtico-medular e esteatose de variável localização (TOKARNIA et al., 1985). O achado de necropsia mais comum observado na intoxicação por *M. pubiflora* foi congestão hepática e pulmonar. Na histopatologia havia alterações degenerativas e vasculares no fígado, rim e coração (DÖBEREINER et al., 1986). Nos coelhos que receberam *M. rigida* verificaram-se na necropsia lobulação perceptível e congestão em fígado e pulmões e na histopatologia alterações degenerativas e vasculares (TOKARNIA et al., 1987). No estudo com *Mascagnia exotropica* foram observadas na necropsia congestão e lobulação hepática evidente, às vezes com o centro dos lóbulos mais claros, além de esplenomegalia e, na histopatologia, alterações regressivas e circulatórias no fígado e baço (TOKARNIA et al., 1998).

2.6 Modelos de Estudo Comportamental em Ratos

Animais de laboratório, como o rato, podem ser utilizados para o estudo dos efeitos da ação tóxica de substâncias sobre o sistema nervoso central. A avaliação do comportamento animal é um dos recursos utilizados e este pode ser avaliado diretamente por meio de aparelhos simples, como os modelos campo aberto e labirinto em cruz elevado.

O modelo campo aberto é um modelo de observação direta para avaliação da atividade geral, amplamente utilizado em estudo do comportamento animal. Este método foi introduzido por Hall, em 1934, sendo ainda comumente empregado como ferramenta de estudo da toxicologia comportamental (GÓRNIK, 1986). Consiste em um aparelho construído em madeira, formado por uma arena circular circundada por uma parede, com o piso dividido por faixas formando círculos concêntricos e dividido por segmentos de reta. Em sua utilização, o animal é colocado individualmente no centro desta arena e são registradas as seguintes categorias comportamentais, a cada sessão de cinco a seis minutos: frequência de ambulação, levantar, autolimpeza, defecação, micção e período de imobilidade (MATAQUEIRO et al., 2004; SOUZA et al., 2006).

A avaliação do comportamento, por meio do estudo da atividade geral no modelo de campo aberto, em animais intoxicados com plantas do gênero *Palicourea*, foi realizada por Górnik (1986) em ratos e por Ribeiro de Assis e colaboradores (2006) em camundongos. Observaram-se significativa redução das frequências de locomoção e de levantar, e aumento na duração da parada, de modo dose-dependente, quando comparado ao grupo controle, em ratos intoxicados pelo extrato aquoso de *P. marcgravii* (GÓRNIK, 1986) e em camundongos intoxicados pelo extrato hidro-alcoólico e liofilizado da planta *P. corymbifera* (RIBEIRO DE ASSIS et al., 2006).

Um estudo realizado para verificar os efeitos do extrato cru ou semipurificado de sementes de *Paullinia cupana*, o conhecido guaraná, não revelou modificação da atividade locomotora no teste do campo aberto em ratos, enquanto o emprego da cafeína isolada aumentou a frequência de locomoção por efeito estimulante (OTOBONE et al., 2005).

O teste de campo aberto foi empregado para avaliar o efeito da administração da solução ultradiluída de *Dolichos pruriens* em ratos, e não evidenciou modificações no comportamento (COELHO et al., 2004).

O labirinto em cruz elevado é um modelo de observação direta destinado a avaliar o grau de ansiedade animal e vem sendo utilizado para o estudo de novos agentes terapêuticos ansiolíticos e para a compreensão dos processos neurobiológicos associados à ansiedade. Este aparelho é composto por dois braços abertos dispostos perpendicularmente a dois braços fechados por paredes laterais desprovidas de teto e mantidos elevados do solo. Os ratos têm uma aversão inata por lugares abertos e elevados, por isto permanecem por menos tempo nos braços abertos quando comparados aos braços fechados. Este teste permite avaliar o conflito de aproximação-avoidância, dois comportamentos defensivos no mesmo animal; no início os ratos apresentam a esquivas inibitória e depois a fuga dos braços abertos (CAROBREZ, 2003; SOUZA et al., 2006). Neste teste o animal deve ser colocado no centro do labirinto, de frente para um dos braços fechados, e observado por um período de cinco minutos. Os índices de ansiedade são dados pela frequência de entradas e a porcentagem de tempo despendida nos braços abertos. Com este estudo, Graeff (2003) considera que a esquivas inibitória está relacionada aos transtornos de ansiedade generalizada, enquanto que a fuga do braço aberto ao transtorno do pânico nos seres humanos.

2.7 Estudos Experimentais com Substâncias Ultradiluídas

O estudo das substâncias ultradiluídas remonta à própria história da medicina, devido à necessidade de se obter um medicamento que pudesse restabelecer o estado de saúde alterado. Na cultura ocidental o ponto de partida foi a criação da Escola de Cós por Hipócrates (460-377aC), em uma época em que os filósofos helênicos se ocuparam em desmistificar a medicina mágico-religiosa predominante na época. Este movimento representou, na sociedade ocidental, a origem de uma medicina empírica baseada em uma racionalidade aristotélica cognitiva, indutiva e conceitual de constatar fenômenos biológicos. Esta metodologia se estendeu até os dias atuais adquirindo uma abordagem pragmática e fenomenológica (RUSSEL, 2001; BARROS, 2002; CORREA et al., 2006).

Por seguir os ensinamentos de Hipócrates e se opor ferozmente à medicina galênica, que equivocadamente unia a medicina à religião com o conceito de *materia pccans*, Paracelso reconhecia a influência de substâncias tóxicas e venenosas na determinação das doenças e preconizava o tratamento com base no princípio terapêutico hipocrático *similia similibus curantur*. Ele pode ser considerado o pai da iatroquímica, pois introduziu o conceito de posologia e preconizava o emprego de uma substância específica e na dose certa para cada doença (MONTANARI, 2000; BARROS, 2002; CORREA et al., 2006). Este alquimista utilizava, por exemplo, o mercúrio no tratamento da sífilis, e afirmava que "todas as substâncias são venenos; não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio".

Ao verificar que o quinino produzia efeito tóxico semelhante ao quadro clínico da malária, na qual é empregado como medicamento de eleição, Samuel Hahnemann, em 1810, publicou a primeira edição da obra "Organon da cura racional", que apresenta os princípios que norteiam a técnica da experimentação medicamentosa no homem sadio para estudo do uso terapêutico de substâncias ultradiluídas e dinamizadas (Anexo A). Nesta obra, o autor utiliza um raciocínio aristotélico e indutivo e preconiza metodologia empírica para conhecer os efeitos medicinais das substâncias e criar a matéria médica homeopática. Esta metodologia de pesquisa, avançada para a época, foi desenvolvida para identificar a ação farmacológica primária das substâncias que então poderiam ser empregadas terapêuticamente, de acordo com o princípio hipocrático *similia similibus curantur*. Os principais critérios adotados nesta abordagem consistem em: primeiro, os "experimentadores" de ambos os sexos e diferentes constituições devem ser saudáveis e capazes de descrever as alterações do seu estado de saúde, com atenção nas sensações e funções; segundo, durante a experimentação, os

experimentadores não devem utilizar-se de qualquer outra substância de ação medicinal, habitual ou não, assim como evitar qualquer tipo de atividade física ou mental que sobrecarregue o organismo; terceiro, as substâncias testadas devem ser identificadas e adequadamente preparadas; quarto, as doses a serem empregadas devem ser de moderadas a ultradiluídas, preparadas de acordo com a farmacotécnica homeopática preconizada, administradas por via oral e por tempo variável de acordo com a susceptibilidade do experimentador para evitar a ação farmacológica secundária (HAHNEMANN, 1995).

A noção de que substâncias tóxicas ou venenosas, quando ingeridas ou inoculadas em pequenas doses, têm a propriedade de estimular o organismo no sentido de lhe conferir proteção contra a ação destas mesmas substâncias é de senso comum na nossa sociedade. Por exemplo, é de conhecimento popular que pessoas que trabalham no campo e sofrem acidentes ofídicos rotineiramente e de pouca gravidade se tornam resistentes a estes ataques. O mesmo pode ser observado em relação aos agentes microbiológicos. Esta noção cognitiva tem registro na história da medicina, inicialmente, pelos trabalhos de Robert Fludd, que utilizava o escarro tuberculoso no tratamento da tuberculose e de Eduard Jenner, que antes da descoberta dos micróbios, observou que os indivíduos que manejavam vacas leiteiras portadoras de *cowpox* se tornavam resistentes à varíola (SCHATZMAYR, 2001; BARROS, 2002). Estes conhecimentos posteriormente favoreceram o desenvolvimento da vacinoterapia e da imunologia.

O veterinário homeopata Wilhen Lux associou o conhecimento da ação das substâncias ultradiluídas, preparadas de acordo com a metodologia hahnemanniana, ao princípio terapêutico hipocrático *aequalia aequalibus curantur*, e em sua obra *Isopathie of contagia*, em 1833, relata o emprego das secreções orgânicas contagiosas no próprio doente, com base na observação empírica de que o agente causal pode também ser o agente curador (COSTA, 1980). Neste sentido, Brazil (1901) publicou artigo sobre a ocorrência de ofidismo, baseado em observações de campo e da literatura da época, realçando que a imunização natural ocorre por contato prévio com as toxinas ou de forma cruzada com a toxina amarílica, o que o induziu a desenvolver uma metodologia experimental com doses mínimas, que não acarretavam a enfermidade, mas que conferia resistência orgânica em diversas espécies animais. Este mesmo autor, mais tarde, comprovou que a mucosa nasal de cobaias era mais sensível que a mucosa oral à toxina diftérica diluída ou modificada, estendendo as suas pesquisas às toxinas tetânicas e disentéricas e aos venenos ofídicos, com obtenção de resultados semelhantes (BRAZIL e VELLARD, 1927).

Com o desenvolvimento da metodologia experimental na biologia, o patologista Rudolf Virchow, em 1854, observou que substâncias diluídas promoviam excitação celular e estas mesmas substâncias, em doses elevadas, acarretavam depressão ou bloqueio da atividade celular. Posteriormente, o bioquímico Hugo Schulz, em 1888, e o médico Ernest Arndt, em 1892, publicaram artigos com estas mesmas observações, e enunciaram a lei biológica de Arndt-Schultz, que ficou conhecida como lei da inversão do efeito segundo a dose, ou lei da dose-resposta. Em 1943, Erlich e Southem cunharam o termo “hormesis” para definir o fenômeno biológico em que as substâncias tóxicas ou letais se tornam fator de crescimento em fracas concentrações (CALABRESE e BALDWIN, 2000; HENSCHLER, 2006). Com base nestes conhecimentos e no princípio terapêutico hipocrático *aequalia aequalibus curantur*, foram desenvolvidas a vacinoterapia e a terapêutica da tolerância oral, empregando pequenas doses dentro dos limites quantitativos determinado pelo número de Avogrado ($6,025 \times 10^{23}$) (BUENO e PACHECO-SILVA, 1999). E, na fisioterapia são empregadas radiações em doses controladas (LUCKEY, 1982).

O estudo da ação das substâncias ultradiluídas e dinamizadas, aquelas que sofrem diluições sucessivas e que ultrapassam o número de Avogrado seguidas por agitações, ficou restrita à comunidade científica homeopática, com a finalidade de identificar propriedades

terapêuticas em soluções que evidenciem ação patogênica. Deste modo, as soluções que apresentam propriedades patogênicas adquirem status de medicamentos e podem ser empregados terapêuticamente, seguindo o princípio *similia similibus curantur* (COSTA, 1980).

A partir dos trabalhos de Hahnemann seguiram-se inúmeros outros estudos que aparentemente enriqueciam a matéria médica homeopática, mas a falta de um melhor controle metodológico por desvinculo científico ortodoxo suscitou alguns autores a se manifestarem a respeito da técnica experimental medicamentosa no homem são. Em 1853, a União Americana de Experimentadores, da Filadélfia – EUA apresentou o documento intitulado *Suggestions for the Proving on the Health*, onde constam regimentalmente sete artigos com suas respectivas seções, em que tratam dos objetivos, critérios de seleção dos experimentadores e os cuidados a serem tomados em relação às substâncias testadas e aos relatos dos sintomas observados. Posteriormente, no ano de 1896, em uma reunião no *American Institute of Homeopathy*, foi apontado as principais falhas presentes nos experimentos publicados até então e da inviabilidade de se seguir determinados critérios presentes na metodologia experimental original de Hahnemann. A inadequada definição da obtenção e características das substâncias, a não clareza nos critérios de seleção dos candidatos considerados saudáveis, a falta de rigor na obtenção dos sintomas e a associação de sintomas oriundos da toxicologia ou de experiências clínicas foram as principais falhas apontadas e que comprometiam a viabilidade do método (PRICE, 2001).

A falta de informações nos relatos de patogenesia a respeito da origem dos sintomas, e se estes eram oriundos das intoxicações ou das patogenesias com doses diluídas também foram questionadas por Dunham (2001). Este autor propôs também que os experimentos deveriam incluir doses ponderais e doses infinitesimais variadas, desde as baixas até as altas, que o tempo de observação deveria ser longo e que os sintomas deveriam ser confirmados antes de serem considerados próprios das substâncias.

Críticas a esta metodologia continuavam a surgir, de forma construtiva, na forma de sugestões para melhoria dos experimentos em patogenesia. Em sessão científica da *American Institute of Homeopathy*, em 1906, foi sugerido que nestas pesquisas dever-se-ia incluir o registro diário dos experimentadores e a narrativa cronológica do aparecimento dos sintomas. Além disto, que fosse realizado o esquema fisiológico ou sistêmico do quadro clínico experimental, de modo que os sintomas pudessem ser associados à fisiologia e à patologia, para se criar a imagem clínica da doença (BELOWS, 2001). Esta preocupação está presente em alguns relatos científicos da época, onde afirmam que a imagem do medicamento deve ser associada à patologia, pois esta constitui a origem e a causa do sintoma, devendo-se conhecer o órgão ou tecido onde o medicamento atua e que modificações causam, em detrimento do método tradicional que apresenta os sintomas de forma desconexa, difíceis de rememorar e sem qualquer significado (FARRINGTON, 2001; ROYAL, 2001).

Desta forma, verifica-se que a experimentação medicamentosa no homem sadio com soluções ultradiluídas e dinamizadas é de difícil execução, requer que os pesquisadores sejam criteriosos na coleta das informações e que estes façam uma associação das informações observadas com os conhecimentos vigentes da patologia. Atualmente, com o advento de novos recursos metodológicos de avaliação da veracidade dos dados científicos, para eliminar os possíveis erros existentes, o rigor sobre os estudos com as substâncias ultradiluídas e dinamizadas tomou outros aspectos. Além de ser exigido que os estudos atuais apresentem os critérios mencionados anteriormente é sugerido que o modelo de experimentação patogênica homeopática seja realizado com o ensaio duplo-cego cruzado ao acaso, com suporte laboratorial, registro diário em ficha de observação, critérios definidos de posologia, duração média de 13 semanas e análise estatística (DANTAS, 1986).

A preocupação com a confiabilidade das informações presentes na matéria médica homeopática e o destino das informações geradas nas experimentações medicamentosas no homem sadio, levou a Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB), por meio de sua comissão de pesquisa, a criar o protocolo de pesquisas para revisão bibliográfica das patogenesias com o objetivo de estimular novas pesquisas e orientar o estudo das substâncias medicinais empregadas na homeopatia. As principais falhas metodológicas observadas na literatura especializada foram a de se agregar sintomas oriundos de intoxicações naturais, de experiências clínicas e relatos pessoais, além de não ser estabelecida correlação de sintomas com a dose, a falta de informação sobre a fonte de obtenção e forma de preparo das substâncias. A AMHB propôs a seguinte metodologia a ser seguida: 1. Identificar a substância testada; 2. Traduzir ao português o que há na “*A Cyclopaedia of drug pathogenesis*” de Hughes-Dake (CDP); 3. Tecer comentários sobre os experimentadores na CDP; 4. Emitir opinião sobre os protocolos apresentados na CPD; 5. Estudar novos protocolos de experimentação; 6. Reagrupar cada uma das fontes na “*Encyclopaedia of Pure Materia Medica*” de Timothy F. Allen; 7. Sobre as preparações utilizadas e suas repetições; 8. Sobre a classificação dos sintomas; 9. Apresentação de gráficos; 10. Comparar a CDP a EMPP; 11. Sobre a matéria médica pura de Hahnemann; 12. O que Allen aproveitou de Hahnemann; 13. Quadro comparativo entre as fontes estudadas; 14. O estudo das demais matérias médicas; 15. Comparar as listagens dos sintomas com a do repertório de sintomas homeopáticos; 16. Agrupar os sintomas de acordo com sua qualificação; 17. Agrupar os sintomas de acordo com a preparação utilizada; 18. Classificar os sintomas de acordo com sua prevalência; 19. Os sintomas registrados e a linguagem no repertório de sintomas homeopáticos; 20. Elaborar o quadro confiável do medicamento; 21. Elaborar o quadro menos confiável do medicamento; 22. Elaborar o quadro não-confiável do medicamento; 23. Estudar as fontes não-experimentais que propõem adições de novos sintomas; 24. Conclusões do pesquisador sobre o trabalho utilizado; 25. Resumo; 26. Bibliografia (C.P. - Associação Médica Homeopática Brasileira, 1997).

Posteriormente, a Comissão de Pesquisa da AMHB (C.P. – Associação Médica Homeopática Brasileira, 1998) padronizou as investigações científicas em homeopatia com os seguintes protocolos: protocolo para patogenesias homeopáticas em humanos, protocolo de pesquisa para revisão bibliográfica das patogenesias, protocolo para matriz unificadora de fichas clínicas e protocolo para aproveitamento de casos clínicos. Como exemplificação de metodologia a ser seguida esta comissão apresentou os resultados da primeira experimentação nacional de acordo com estes protocolos, realizada com solução ultradiluída e dinamizada da planta *Brosimum gaudichaudii*, em 17 experimentadores médicos, sendo 10 do sexo feminino e sete do sexo masculino. Neste trabalho foram catalogados 605 sintomas considerados como resultantes da ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas e do placebo. Foi concluído que a substância efetivamente provocou sintomas nos experimentadores, que as mulheres são as mais sensíveis e apresentaram maior número de sintomas, inclusive com o placebo, que as potências medicamentosas provocaram maior número de sintomas nos dias iniciais do experimento, o mesmo ocorreu com o placebo, que a dinamização de 50.000 FC foi a mais ativa em termo de sintomas, e que os sintomas mentais, incluindo o sono, foram os mais frequentes.

Recentemente, algumas pesquisas nacionais testando substâncias ultradiluídas e dinamizadas no indivíduo sadio, têm sido realizadas de acordo com as normas da AMHB. Um estudo recente seguiu desenho metodológico rigoroso especialmente quanto à validação dos sintomas. Realizaram um estudo duplo-cego, ao acaso, com controle placebo em “experimentadores” considerados saudáveis clinicamente, com um período inicial sem medicação e dois períodos cruzados que recebiam dois glóbulos, três vezes ao dia, de substância *verum* e placebo, 15 minutos antes ou depois das refeições. Os sintomas coletados

foram avaliados criteriosamente pelos experimentadores e depois pelos supervisores empregando índices de avaliação de sintomas patogenéticos. Quantitativamente não houve diferença entre os sintomas da fase de tomada *verum* do placebo, e qualitativamente houve pequeno número de sintomas considerados característicos. Os autores apontaram a necessidade de serem realizados novos estudos para se avaliar o impacto do tamanho dos grupos na avaliação qualitativa dos sintomas (FISCHER e DANTAS, 2001).

A literatura especializada atual apresenta pesquisas criteriosas com o emprego de metodologias recomendadas, como estudos ao acaso, com duplo cego, e grupo placebo controle (ADAMS et al., 2002; BRIEN et al., 2003; DOMINICI et al., 2006). Nesses estudos concluiu-se que, os sintomas manifestos pelos experimentadores foram inerentes às propriedades patogenéticas da substância testada, sendo registrados diversos sintomas subjetivos sensoriais e funcionais além de sinais clínicos lesionais, como aftas e erupções do tipo herpéticas (ADAMS et al., 2002). E que as substâncias *verum* quando comparadas com o placebo apresentaram maior número de sintomas, que persistiram por um maior tempo, e com um decréscimo em relação ao tempo, além de que a distribuição dos sintomas em classes pré-estabelecidas (sintomas comuns curados, sintomas velhos, novos e excepcional) e nas categorias do repertório homeopático diferiam (DOMINICI et al., 2006). Um estudo com *Belladonna* 30CH não apresentou resultados que confirmassem o efeito clínico da solução ultradiluída e os autores sugeriram que a abordagem metodológica empregada e recomendada pelo meio científico tradicional pode não ser adequada para avaliar clinicamente as soluções homeopáticas (BRIEN et al. 2003).

Atualmente algumas pesquisas com substâncias ultradiluídas e dinamizadas diferem da metodologia homeopática clássica de experimentação medicamentosa por substituir o homem sadio por modelos animais, principalmente ratos e camundongos (MOREIRA et al., 1999; BONAMIN et al., 2001; FONTES et al., 2006; COELHO et al., 2006; QUEIROZ et al., 2006), e modelos *in vitro* (GIORGI et al., 2005). A preocupação é a de desenvolver métodos reprodutíveis que contribuam com a interpretação do mecanismo de ação destas soluções. Estas pesquisas apresentam modelos diferenciados para estudo, principalmente de quatro modalidades: modelos experimentais que utilizam altas diluições de moléculas endógenas; modelos experimentais baseados na prevenção de intoxicações pelo uso de altas diluições da mesma substância tóxica; modelos experimentais baseados no princípio de semelhança da homeopatia *stricto sensu*; e os estudos físicos das altas diluições homeopáticas (TEIXEIRA, 2001; BASTIDE, 2006).

Um estudo com metodologia reprodutível e empregando substância endógena avaliou a interação da dexametasona na ultradiluição de 10^{-17} e 10^{-33} M (equivalentes a 7CH e 15CH) com dexametasona em concentração farmacológica em modelos experimentais de inflamação aguda induzida por carregenina, em tumor ascítico de Erhlich e na migração de leucócitos infiltrativos tumorais em camundongos. Foi sugerido que o ultradiluído empregado como isopático pode promover resposta adaptativa orgânica contra a enfermidade sem anular a resposta farmacológica da substância em estado ponderal (BONAMIN et al., 2001).

Outros estudos têm sido realizados baseados na prevenção de intoxicações pelo uso de altas diluições da mesma substância tóxica e com emprego de modelos experimentais reprodutíveis. Em um experimento foi verificada a ação de soluções ultradiluídas de chumbo (*Plumbum metallicum* 6CH e *Plumbum metallicum* 15CH) em ratos Wistar intoxicados por acetato de chumbo e concluiu-se que ocorreu diminuição da plumbemia (MOREIRA et al., 1999). Da mesma forma, em outro experimento com soluções ultradiluídas de arsênico (*Arsenicum album* 6CH) em ratos Wistar intoxicados 24 horas antes com 70mg de arseniato de sódio observaram-se a efetividade na mobilização e eliminação da substância tóxica pela urina e a ausência de diferenças de efeito entre as doses das soluções empregadas (FONTES et al., 2006).

Os modelos experimentais mais empregados no estudo com as soluções ultradiluídas são aqueles baseados no princípio de semelhança da homeopatia *stricto sensu* (GIORGI et al., 2005; COELHO et al., 2006) ou no princípio do igual ou isopático (LEWITH et al., 2002; QUEIROZ et al., 2006).

A ação *in vitro* do medicamento homeopático *Sanguinaria canadensis*, nas dinamizações 6CH, 12CH e 30CH, foi avaliada sobre o crescimento microbiano da bactéria *Streptococcus mutans*, por leitura da turbidez em espectrofotômetro, concluindo-se que ocorreu interferência no crescimento bacteriano e obtenção de melhores resultados com 10 gotas em 6CH e cinco gotas em 30CH (GIORGI et al., 2005).

O efeito de soluções ultradiluídas preparadas a partir de cultivo de *Trypanossoma cruzi*, na dinamização de 30DH, foi avaliado em camundongos experimentalmente infectados com formas tripomastigotas do protozoário, por meio de estudos da parasitemia, da análise dos períodos pré-patentes, patente, sub-patente e sobrevida, além da pesquisa de anticorpos circulantes Ig-M e Ig-G por imunofluorescência indireta, verificou-se que as soluções ultradiluídas foram capazes de estimular o sistema imunológico, com aumento da produção de linfócitos T de memória e níveis elevados de anticorpos da classe Ig-G, além da ausência de parasitemia (QUEIROZ et al., 2006).

As soluções ultradiluídas e dinamizadas de *Dolichos pruriens*, em 6CH, 9CH, 12CH e 30CH, foram empregadas em ratos Wistar mantidos em ambiente aquecido ($25 \pm 3^\circ\text{C}$), em estudo em cego e com observações comportamentais em campo aberto, observaram-se proteção contra o prurido, retardo no aparecimento de prurido e lesões na pele e maior ingestão de ração dos animais tratados. Neste mesmo experimento com outros ratos foi realizado um estudo patogenético com as soluções ultradiluídas *Dolichos pruriens*, 6CH e *Dolichos pruriens* 30CH. Os animais foram avaliados diariamente quanto à queda de pêlos e lesões de pele, e quanto ao comportamento em campo aberto, em relação a deambulação, o levantar-se, o limpar-se, tremores e defecação. Não houve diferenças entre os grupos, concluindo-se que não ocorreu efeito patogenético com as soluções ultradiluídas. Os autores consideraram que o efeito da substância parece seguir o fenômeno dependência-potência e tempo, devendo-se selecionar indivíduos sensíveis a determinadas substâncias ultradiluídas e que o tempo de observação deve ser maior do que 30 dias. Consideraram ainda que as observações patogenéticas por serem subjetivas, dificultam o delineamento experimental com o modelo animal (COELHO et al., 2006).

A física dos sistemas dinamizados é um grande desafio para a comunidade acadêmica, devido ao desconhecimento da natureza física da ação biológica de um agente não-molecular com 200 anos de experiência e resultados clínicos. As metodologias experimentais físicas realizadas até hoje, com substâncias ultradiluídas em concentração menor do que 10^{-5} , para comprovar hipóteses de modificações estruturais na molécula do solvente, não demonstram resultados esclarecedores, o que atribuiu à inadequação das máquinas para este fim e que o sistema dinamizado requer um organismo vivo para ser evidenciado (ZACHARIAS, 2001). Neste sentido, Bastides e Lagache (1997) propuseram a hipótese da capacidade dos sistemas dinamizados, proporcionada pelo modo vibracional auto-organizável do denominado solvente coletivo, reterem as informações inerentes às propriedades da substância original e a transmitirem aos organismos biológicos, o que denominaram de teoria do significado corporal.

Os estudos apresentados na literatura com os ultradiluídos e dinamizados apresentam tanto resultados favoráveis à sua veracidade quanto desfavoráveis. Atualmente a tendência da ciência ortodoxa é considerar que o efeito clínico observado experimentalmente com as substâncias ultradiluídas e dinamizadas se devem ao efeito placebo (ERNST e PITTLER, 1998; BRIEN et al., 2003; SHANG et al., 2005), seja por conflito de interesse ou por ceticismo pautado em uma racionalidade limitada pelo paradigma reducionista.

Em uma metanálise de estudos clínicos para verificar a qualidade da publicação em homeopatia, concluiu-se que a qualidade global das pesquisas toxicológicas usando ultradiluídos é baixa, mas há evidências suficientes para se explorar as preparações ultradiluídas como possível proteção contra intoxicações (LINDE et al., 1997). E, em uma revisão sistemática de testes clínicos concluiu-se que não se pode descartar o efeito placebo, mas que também não se pode afirmar que não houve efeitos pelos métodos empregados (ERNST e PITTLER, 1998). Com esta preocupação em mente foi realizada uma avaliação da qualidade editorial das publicações científicas nacionais em homeopatia, e concluiu-se que estas não apresentam nível de publicação prioritária no padrão mérito, e no desempenho nenhuma revista alcançou o grau de muito bom ou bom, o que reflete a baixa qualidade metodológica dos trabalhos científicos nacionais (PINTO, 2001).

Esta realidade pode favorecer o descaso do meio médico com o saber homeopático, como se verifica na publicação de Timo-Iaria (2001) que descreve toda a história da medicina ocidental, desde a antiguidade até o século XX, sem mencionar autores que pesquisaram as substâncias ultradiluídas. Este autor considerou somente os conhecimentos que propiciaram o desenvolvimento do pensar médico ortodoxo, de base cartesiana, refletindo o tendencionismo da ciência e o seu equívoco domínio da verdade. Afirma que apesar dos progressos obtidos com a observação cuidadosa e perscrutora dos antigos foi o advento da experimentação sistematizada no próprio homem ou em animais que permitiu os recentes avanços da prática médica.

Uma proposta para a realização de pesquisas clínicas com soluções ultradiluídas e dinamizadas é apresentada por Thompson (2004), que recomenda o que denominou de estudo de caso formal, no qual métodos qualitativos são empregados para aumentar o rigor e a sofisticação do método. De acordo com este autor, este método pode contribuir para a validação científica da homeopatia por permitir registrar evidências médicas de forma sistemática.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Coleta, Identificação e Catalogação da Planta *Palicourea marcgravii*

A planta *Palicourea marcgravii* St. Hill foi coletada no dia 24 de abril de 2006, à beira de uma mata, na Fazenda Santa Fé, no município de Valença – RJ (Figura 4). Um espécime da planta, contendo ramos, flores e frutos foi adequadamente prensado e encaminhado ao herbário RBR do Departamento de Botânica do Instituto de Biologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), onde foi realizada a identificação botânica específica e a catalogação que recebeu o número RG: 22.971 (Figura 5).



Figura 4: Local de coleta da planta *Palicourea marcgravii*, na fazenda Santa Fé, município de Valença, RJ.



Figura 5: *Palicourea marcgravii* em floração e frutificação.

3.2 Preparo dos Extratos Aquoso e Hidro-Alcoólico (Tintura-Mãe) de *Palicourea marcgravii* e da Solução Hidro-alcoólica a 30%

Os extratos aquoso e hidro-alcoólico (tintura-mãe) de *P. marcgravii* foram preparados na Farmácia Escola Dr. José Barros da Silva do Instituto Hahnemanniano do Brasil (IHB) a partir das folhas da planta na fase de floração e frutificação. Esta farmácia preparou também a solução hidro-alcoólica a 30%.

Para o preparo do extrato aquoso de *P. marcgravii* as folhas da planta foram dessecadas por exposição ao ar, em ambiente fechado e sombreado, e posteriormente, pulverizadas. Para cada 10g de folha pulverizada foram adicionados 100mL de água filtrada (diluição de 1:10); a mistura foi homogeneizada e deixada em repouso em recipiente adequado e em ambiente refrigerado por 24 horas. A seguir, esta solução foi filtrada em papel filtro e o soluto foi prensado manualmente para completa extração do solvente aquoso. Para cada 100mL de água filtrada empregada foi obtido aproximadamente 75mL de uma solução de coloração amarelo-esverdeada escura, de odor forte semelhante ao mate, contendo o equivalente a 0,1g da planta para cada 1mL da solução (Figuras 6 e 7). Este extrato aquoso foi mantido sob refrigeração e empregado por até cinco dias (Anexo B).

O extrato hidro-alcoólico (tintura-mãe) de *P. marcgravii* foi produzido de acordo com a Farmacopéia Homeopática Brasileira (BRASIL, 1997) e o Manual de Normas Técnicas da Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopáticos (Figura 8, Anexo C).



Figura 6: Resíduo sólido e extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* preparados na proporção de 1:10.



Figura 7: Apresentação farmacológica do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

3.3 Preparo das Soluções Ultradiluídas e Dinamizadas de *Palicourea marcgravii*

As substâncias ultradiluídas e dinamizadas foram preparadas a partir do extrato aquoso de *P. marcgravii* e foram aviadas na escala centesimal hahnemanniana na diluição de 10^{-12} e 10^{-60} , sendo denominadas de *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente. Estes preparados foram aviados em veículo alcoólico a 30%, pela Farmácia Escola do IHB (Anexo D).

3.4 Animais, Instalações e Duração do Experimento

Foram utilizados 49 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), fêmeas, saudáveis, entre seis e sete semanas de idade, pesando entre 90 e 160 gramas, provenientes do biotério da Fundação Oswaldo Cruz – RJ.

Os animais foram mantidos em sala apropriada no Hospital Veterinário da UFRRJ e alojados em gaiolas de aço inoxidável medindo 16 x 26 x 51 cm (altura, largura e comprimento), com uma lotação máxima de cinco animais por gaiola (Figuras 9 e 10). Todas as gaiolas foram identificadas por meio de etiquetas, com o número do grupo e dos animais. Os animais foram enumerados e identificados por uma marca à tinta no corpo, conforme consta na Tabela 1.

A sala recebeu iluminação diurna por luz natural indireta e iluminação artificial, e à noite foi mantida no escuro. A temperatura ambiente foi mantida por ventilação e/ou refrigeração em torno de 22°C e 24°C. A higiene das gaiolas, com limpeza e troca de maravalha foi realizada a cada dois dias. Água e ração peletizada Labina[®] foram fornecidas *ad libitum* durante todo o período experimental.

Todos os animais foram mantidos sob observação por uma semana antes do início do período experimental para adaptação ambiental e avaliação do estado de saúde. O experimento foi realizado no período de 10 de junho de 2006 a 29 de agosto de 2006.



Figura 8: Preparados farmacológicos aviados pela Farmácia Escola Dr. José Barros da Silva do Instituto Hahnemanniano do Brasil.



Figura 9: Gaiolas de aço inoxidável com comedouro e bebedouro.

Tabela 1: Correspondência do número do animal e local da marca à tinta no corpo.

Número do animal	Local da marca no corpo	Número do animal	Local da marca no corpo
1	Cabeça	6	Pata dianteira esquerda
2	Cauda	7	Pata traseira direita
3	Cabeça e cauda	8	Pata traseira esquerda
4	Dorso	9	Patas traseira e dianteira esquerdas
5	Pata dianteira direita	10	Patas traseira e dianteira direitas.

3.5 Delineamento Experimental

Foram realizados quatro experimentos cujos delineamentos estão descritos a seguir.

3.5.1 Experimento I

O experimento I foi realizado para comprovação da ação tóxica do extrato aquoso e para avaliação dos efeitos das doses de 2g/kg e 4g/kg, administradas em dose única, da planta *P. marcgravii* em ratos. Foram administradas ainda doses fracionadas a 1/5 e 1/10 do volume total da maior dose para verificação da ocorrência de efeito acumulativo. O período

experimental teve duração de 10 dias e foram utilizados 14 animais, distribuídos aleatoriamente em dois grupos.

Todos os animais deste experimento foram privados de água e ração 24 horas antes da administração das soluções experimentais. A administração intragástrica de água de bebida filtrada ou do extrato aquoso de *P. marcgravii* foi realizada por via esofágica adaptando-se uma sonda uretral Provar® a uma seringa hipodérmica descartável (Figura 11). As administrações foram realizadas no período da manhã. Neste experimento foram constituídos os seguintes grupos:



Figura 10: Animais dispostos na gaiola.



Figura 11: Administração intragástrica de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

- a) **Grupo EA:** constituído por 10 animais que receberam o extrato aquoso de *P. marcgravii*. Este grupo foi subdividido em quatro subgrupos, da seguinte maneira:
- **Subgrupo EA₁:** constituído por quatro animais (R1, R2, R3, R4) que receberam dose correspondente a 2g/kg, em dose única.
 - **Subgrupo EA₂:** constituído por dois animais (R5, R6) que receberam dose correspondente a 4g/kg, em dose única.
 - **Subgrupo EA₃:** constituído por dois animais (R7, R8) que receberam dose de 0,8g/kg (correspondente a 1/5 de 4g/kg), em dose única.
 - **Subgrupo EA₄:** constituído por dois animais (R9, R10) que receberam dose de 0,4g/kg (correspondente a 1/10 de 4g/kg), uma vez ao dia, por até 10 dias.
- b) **Grupo T0 (grupo controle):** constituído por quatro animais (R11, R12, R13, R14) que receberam água de bebida filtrada em volumes variáveis, uma vez ao dia, por um período de até dez dias. Os volumes e os períodos de tempo de administração variaram em correspondência aos procedimentos realizados nos animais do grupo EA

3.5.2 Experimento II

O experimento II foi realizado para avaliação dos efeitos tóxicos das doses de 2g/kg e 4g/kg, administradas em dose única, da tintura-mãe da planta *P. marcgravii* em ratos. Foram administradas ainda doses fracionadas a 1/5 e 1/10 do volume total da maior dose para verificação da ocorrência de efeito acumulativo. O período experimental teve duração de 10 dias e foram utilizados 14 animais, distribuídos aleatoriamente em dois grupos.

Todos os animais deste experimento foram privados de água e ração 24 horas antes da administração das soluções experimentais. A administração intragástrica da tintura-mãe de *P. marcgravii* foi realizada por via esofágica empregando-se uma sonda uretral Provar® adaptada a uma seringa hipodérmica descartável. As administrações foram realizadas no período da manhã. Neste experimento foram constituídos os seguintes grupos:

- a) **Grupo TM:** constituído por 10 animais que receberam a tintura-mãe de *P. marcgravii*. Este grupo foi subdividido em quatro subgrupos, da seguinte maneira:
- **Subgrupo TM₁:** constituído por quatro animais (R30, R31, R32, R33) que receberam dose correspondente a 2g/kg, em dose única.
 - **Subgrupo TM₂:** constituído por dois animais (R34, R35) que receberam dose correspondente a 4g/kg, em dose única.
 - **Subgrupo TM₃:** constituído por dois animais (R36, R37) que receberam dose correspondente a 0,8g/kg, uma vez ao dia, por até cinco dias.
 - **Subgrupo TM₄:** constituído por dois animais (R38, R39) que receberam dose correspondente a 0,4g/kg, uma vez ao dia, por até cinco dias.
- b) **Grupo T0 (grupo-controle):** constituído pelos mesmos animais empregados no experimento I (R11, R12, R13, R14) que receberam solução salina em volumes variáveis, uma vez ao dia, por um período de até 10 dias. Foi utilizado um animal por subgrupo do Grupo TM, sendo que os volumes e os períodos de tempo de administração variaram em correspondência aos procedimentos realizados naquele grupo.

3.5.3 Experimento III

O experimento III foi realizado para avaliação dos efeitos clínicos das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, administradas previamente e logo após a administração do extrato aquoso de *P. marcgravii*, na dose de 2g/kg. O período experimental teve duração de oito dias e foram utilizados 15 ratos, distribuídos aleatoriamente em três grupos.

Foram fornecidas água e ração *ad libitum* durante os sete dias do período experimental, sendo suspensos 24h antes da administração do extrato aquoso de *P. marcgravii*.

As soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH e a solução hidro-alcoólica a 30%, foram administradas diretamente na cavidade oral empregando uma seringa hipodérmica descartável. Estas soluções foram diluídas com solução salina, no momento da administração, reduzindo a alcoolatura para 15%. O extrato aquoso de *P. marcgravii* foi administrado por via intragástrica empregando-se uma

sonda uretral Provar® adaptada a uma seringa hipodérmica descartável. Neste experimento foram constituídos os seguintes grupos:

- a) **Grupo UD₆EA:** constituído por cinco animais (R40, R41, R42, R43, R44) que receberam 1mL da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH, três vezes ao dia, durante oito dias. No oitavo dia, depois de transcorrido uma hora da administração da solução ultradiluída e dinamizada, os animais receberam o volume correspondente a 2g/kg do extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única. Depois de transcorridos 30 minutos os animais receberam a segunda dose de 1mL da solução *Palicourea marcgravii* 6CH. A partir daí, a cada hora foram administradas doses repetidas desta solução numa frequência variável entre duas a nove vezes.
- b) **Grupo UD₃₀EA:** constituído por cinco animais (R45, R46, R47, R48, R49) que receberam 1mL da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH, três vezes ao dia, durante oito dias. No oitavo dia, depois de transcorrido uma hora da administração da substância ultradiluída e dinamizada, os animais receberam o volume correspondente a 2g/kg do extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única. Depois de transcorridos 30 minutos os animais receberam a segunda dose de 1mL da solução *Palicourea marcgravii* 30CH. A partir daí, a cada hora foram administradas doses repetidas desta solução numa frequência variável entre duas a nove vezes.
- c) **Grupo T00 (grupo controle):** constituído por cinco animais (R25, R26, R27, R28, R29) que receberam 1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, três vezes ao dia, durante oito dias.

3.5.4 Experimento IV

O experimento IV foi realizado para avaliação dos efeitos clínicos e patogênicos das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH em ratos. O período experimental teve duração de 65 dias e foram utilizados 15 animais, distribuídos aleatoriamente em três grupos.

As soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH e a solução hidro-alcoólica a 30% foram administradas diretamente na cavidade oral dos ratos empregando-se seringa descartável. Estas soluções foram diluídas a 50%, com solução salina, no momento da administração, com a finalidade de reduzir a alcoolutura para 15%. Foram fornecidas água e ração *ad libitum* durante todo o período experimental. Neste experimento foram constituídos os seguintes grupos:

- a) **Grupo UD₆:** constituído por cinco animais (R15, R16, R17, R18, R19) que receberam 1mL da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH, por via oral, três vezes ao dia, durante 65 dias.
- b) **Grupo UD₃₀:** constituído por cinco animais (R20, R21, R22, R23, R24) que receberam 1mL da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH, por via oral, três vezes ao dia, durante 65 dias.
- c) **Grupo T00 (grupo controle):** constituído pelos mesmos cinco animais (R25, R26, R27, R28, R29) integrantes do experimento III. Estes animais, após passados os oito dias da terceira experimentação deste trabalho, continuaram a receber 1mL de solução hidro-alcoólica, por via oral, três vezes ao dia, até completarem 65 dias de tratamento.

3.6 Procedimentos Clínicos e Anátomo-patológicos

A avaliação dos efeitos tóxicos do extrato aquoso e da tintura-mãe de *P. marcgravii*, e dos efeitos clínicos ou comportamentais das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH foi realizada de acordo com parâmetros clínicos, achados de necropsia e exames histopatológicos, e comparadas com os grupos controles.

3.6.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica dos efeitos do extrato aquoso de *P. marcgravii*, da tintura-mãe de *P. marcgravii*, das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, e das soluções água de bebida filtrada e hidro-alcoólica a 15% foi realizada de acordo com os seguintes parâmetros clínicos: peso (gramas), ingestão de ração (presente, diminuído, ausente), atividade motora (presente, ausente), pilo-ereção (presente, ausente), cianose de extremidades (presente, ausente), hipotermia (presente, ausente) tipo de respiração (regular, ofegante), tremores musculares (presente, ausente), prurido (presente, ausente), depressão nervosa (Tabela 2), convulsão (Tabela 3) e morte.

Tabela 2: Classificação da depressão nervosa.

Score	Características da depressão nervosa
0	Resposta aos estímulos sensoriais mobilizando-se naturalmente*.
1	Resposta aos estímulos sensoriais mobilizando-se com lentidão.
2	Ausência de resposta aos estímulos sensoriais mantendo-se imobilizado.
3	Ausência de resposta aos estímulos sensoriais manifestando estado de inconsciência.

*em comparação com os animais do grupo T0.

Tabela 3: Classificação da crise convulsiva.

Score	Características da crise convulsiva
0	Ausente.
1	Espasmo tônico e/ou clônico sem perda da consciência*.
2	Espasmo tônico e/ou clônico generalizado com perda da consciência.
3	Espasmo tônico e/ou clônico generalizado com perda da consciência seguido por longo período de sonolência ou prostração.

*olhos abertos e atento aos estímulos ambientais.

3.6.2 Avaliação clínica no campo aberto

Nos experimentos III e IV, os animais foram avaliados na atividade geral por observação direta em campo aberto. Para isto, foi construído um aparato de madeira constituído de uma arena circular com piso de 1,0m de diâmetro e parede com 40cm de altura. Na arena foi pintada uma linha concêntrica e segmentos de reta que dividiam a área diametralmente em 16 partes. Este aparato foi mantido aproximadamente a 50cm do piso (Figura 12).

A atividade locomotora e exploratória dos ratos foi medida pela frequência de locomoção, frequência de levantar e duração de parada (em segundos). A avaliação da ansiedade foi medida por frequência da defecação, da micção e da higiene corporal. Cada período de observação tinha a duração de cinco minutos.

3.6.3 Avaliação clínica no labirinto em cruz elevado

No experimento IV foi empregado o labirinto em cruz elevado para avaliação da atividade geral dos animais e da ansiedade. Este aparato de madeira consistiu de uma passarela disposta em X e elevada a 50cm do solo. Estas passarelas foram construídas com ripas de 10cm de largura e 50cm de comprimento, que se cruzavam perpendicularmente formando uma área central de 10x10cm. Desta forma formavam dois conjuntos de segmentos do X, de mesmo comprimento e opostos, no qual dois foram mantidos livres ou abertos e os outros dois foram fechados com madeira com 50cm de altura (Figura 13). Foram registrados a frequência e o tempo de permanência, em segundos, que cada animal apresentava em cada braço do labirinto em cruz elevado. Cada período de observação teve duração de cinco minutos.



Figura 12: O campo aberto



Figura 13: O labirinto em cruz elevado

3.6.4 Avaliação necroscópica e histopatológica

No final de cada período experimental todos os animais que morreram foram necropsiados, as alterações macroscópicas registradas e cérebro, coração, pulmões, fígado,

estômago, segmentos do intestino delgado e os rins foram coletados, fixados em formol a 10% e impregnados em parafina. Os cortes histológicos foram corados pela hematoxilina e eosina para avaliação microscópica. Foram feitas três lâminas histológicas de cada órgão coletado.

Os animais que não morreram intoxicados foram eutanasiados em atmosfera saturada com anestésico geral inalatório Halotano[®], e posteriormente necropsiados.

3.7 Análise Estatística

A avaliação descritiva foi adotada nos experimentos I e II. Nos experimentos III e IV adotou-se ainda a avaliação estatística para os dados obtidos nas observações no campo aberto e no labirinto em cruz elevado.

O Teste Exato de Fischer foi utilizado para análise dos dados das variáveis categóricas nominais (dicotômicas) no campo aberto, como a investigação do ambiente, a defecação e a micção. As demais variáveis (categóricas ordinais e contínuas) foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Quando este indicou diferença significativa entre grupos foi empregado o teste de Dunn.

Foi adotado o nível de significância estatística (α) de 0,05 e poder do teste de 0,80 ($\beta=0,20$). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < \alpha$.

Foi utilizado o programa computacional *GraphPad InStat* (1998) para análise dos dados.

4 RESULTADOS

Os principais dados de todos os animais estão apresentados na Tabela 4, e os problemas decorrentes da metodologia adotada no preparo e na administração das doses e as suas respectivas resoluções são apresentados no Anexo E.

4.1 Experimento I

Os principais dados dos animais dos grupos EA constam da Tabela 5. Os dados completos pertinentes a cada animal dos grupos EA e T0 estão apresentados nos Anexos F e G (Tabelas 23 a 36), respectivamente.

4.1.1 Resposta à dose única e às doses fracionadas do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

A administração por via intragástrica de extrato aquoso de *P. marcgravii* provocou efeitos tóxicos com morte superaguda em seis dos 10 animais do grupo EA. A menor dose única que causou a morte de ratos foi de 0,4g/kg (R9) e a maior dose única empregada de 4g/kg resultou em morte dos dois animais que a receberam (R5 e R6). Dos quatro animais que receberam a dose única de 2g/kg apenas um animal morreu (R2) e os três restantes (R1, R3 e R4) se mantiveram vivos depois de transcorridas mais de 24 horas da administração da solução tóxica. Os ratos (R7 e R8) que receberam a dose fracionada de 0,8g/kg (equivalente a 1/5 de 4g/kg) manifestaram quadro clínico de intoxicação seguido por morte após receberem uma única dose. Um rato (R9) que recebeu a dose fracionada de 0,4g/kg (equivalente a 1/10 de 4g/kg) manifestou quadro clínico de intoxicação seguido por morte após receber uma única dose. Outro animal (R10) que recebeu a mesma dose durante 10 dias não morreu, porém apresentou manifestação clínica de intoxicação.

4.1.2 Tempo decorrido entre a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e o início dos sinais clínicos

Os primeiros sinais clínicos de intoxicação surgiram entre 15 minutos (R3, 2g/kg) e 170 minutos (R7, 0,8g/kg) após administração do extrato aquoso de *P. marcgravii* por via intragástrica, com um tempo médio resultante de 73,8 minutos. Com as doses únicas de 2g/kg (R1, R3 e R4) e 4g/kg (R5 e R6) os sinais clínicos apareceram mais rapidamente, entre 15 e 45 minutos; já com as doses únicas de 0,8g/kg (R7 e R8) e 0,4g/kg (R9) os sinais clínicos apareceram entre 145 e 170 minutos (Figura 14). A exceção ocorreu com o animal R10 em que foram observados os primeiros sinais clínicos somente no dia seguinte, depois de transcorrido aproximadamente 24 horas.

4.1.3 Evolução clínica da intoxicação pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

Neste experimento seis dos 10 ratos apresentaram sinais clínicos de intoxicação e evoluíram para o óbito entre 75 minutos (R2, 2g/kg) e 775 minutos (R6, 4g/kg), com um tempo médio de evolução clínica de um pouco mais de seis horas (405,1 minutos). O tempo total transcorrido entre a administração do extrato aquoso e a ocorrência de morte para cada animal estão apresentados na Figura 15.

Tabela 4: Grupos experimentais e efeitos das soluções empregadas.

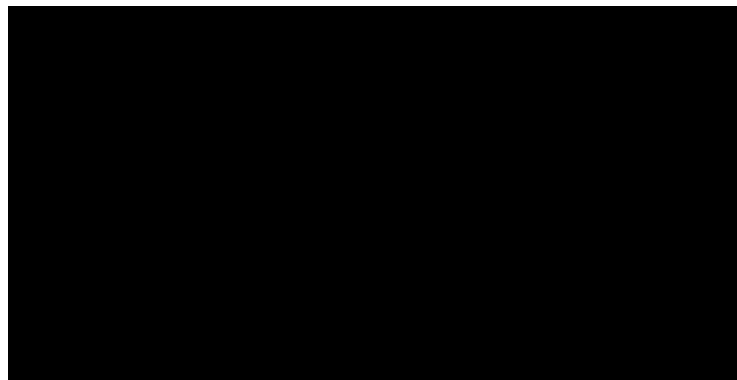
Grupos	Rato	Solução empregada (dose)	Convulsão	Óbito (tempo)	Eutanásia (tempo)
EA ₁	R1	Dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		24h
EA ₁	R2	Dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	1h50min	
EA ₁	R3	Dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	-		24h
EA ₁	R4	Dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		24h
EA ₂	R5	Dose única (4g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	4h54min	
EA ₂	R6	Dose única (4g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	13h20min	
EA ₃	R7	Dose única (0,8g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	12h	
EA ₃	R8	Dose única (0,8g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	10h47min	
EA ₄	R9	Dose única (0,4g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	7h10min	
EA ₄	R10	10 doses (0,4g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		10 dias
T0	R11	3mL de água de bebida filtrada	-		24h
T0	R12	5,6mL de água de bebida filtrada	-		24h
T0	R13	0,9mL de água de bebida filtrada	-		24h
T0	R14	0,5mL de água de bebida filtrada	-		10dias
UD ₆	R15	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₆	R16	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₆	R17	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₆	R18	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₆	R19	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₃₀	R20	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₃₀	R21	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₃₀	R22	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₃₀	R23	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
UD ₃₀	R24	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
T00	R25	1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
T00	R26	1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
T00	R27	1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
T00	R28	1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
T00	R29	1mL de solução hidro-alcoólica a 15%, 3x/dia, durante 65 dias	-		66° dia
TM ₁	R30	Dose única de 2g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	2h53min	
TM ₁	R31	Dose única de 2g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-		24h
TM ₁	R32	Dose única de 2g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-		24h
TM ₁	R33	Dose única de 2g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-		24h
TM ₂	R34	Dose única de 4g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	55min	
TM ₂	R35	Dose única de 4g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	5h02min	
TM ₃	R36	4 doses de 0,8g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	4° dia	
TM ₃	R37	5 doses de 0,8g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	5° dia	
TM ₄	R38	4 doses de 0,4g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	4° dia	
TM ₄	R39	5 doses de 0,4g/kg de extrato hidro-alcoólico de Pm	-	5° dia	
UD ₆ EA	R40	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		24h
UD ₆ EA	R41	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	2h35min	
UD ₆ EA	R42	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		24h
UD ₆ EA	R43	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	2h04min	
UD ₆ EA	R44	1mL de Pm 6CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	4h18min	
UD ₃₀ EA	R45	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	11h13min	
UD ₃₀ EA	R46	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+		24h
UD ₃₀ EA	R47	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	-		24h
UD ₃₀ EA	R48	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	+	4h33min	
UD ₃₀ EA	R49	1mL de Pm 30CH, 3x/dia, durante 8 dias, seguido de dose única (2g/kg) de extrato aquoso de Pm	-		24h

Pm = *Palicourea marcgravii*.

Tabela 5: Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (Grupo EA).

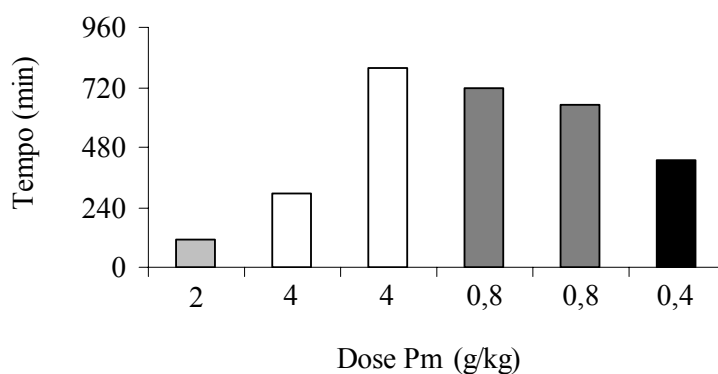
Animal	Dose g/kg	Início dos sinais clínicos (tempo)	Evolução (tempo)	Ocorrência de morte (tempo)	Sinais clínicos de intoxicação							Achados de necropsia
					Imobilidade	Pilo-ereção	Respiração ofegante	Hipo-termia	Tremores	Depressão	Convulsão	
R1	2	±45min	Eutanásia após 24h		+ ^a	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto
R2	2	±35min	1h15min	1h50min	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, átrios leve a moderadamente dilatados. Fígado com áreas claras e escuras, estômago com dilatação nos dois terços anteriores.
R3	2	±15min	Eutanásia após 24h		-	+	+	-	+	+	-	Fígado congesto
R4	2	±35min	Eutanásia após 24h		-	+	+	-	+	+	+	Fígado congesto
R5	4	±45min	4h09min	4h54min	-	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto
R6	4	±25min	12h55min	13h20min	-	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto
R7	0,8	±2h50min	9h10min	12h	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto
R8	0,8	±2h25min	8h22min	10h47min	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, estômago edemaciado no terço anterior.
R9	0,4	±2h30min	4h40min	7h10min	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, estômago com parede edemaciada.
R10	10x0,4	±24horas	Eutanásia após 10 dias		+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, intestino grosso acinzentado e coração dilatado.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.



*R10 (subgrupo EA₄ - 0,4g/kg) – primeiros sinais clínicos aos 1440 minutos

Figura 14: Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* em ratos e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos (Grupo EA).



*R1, R3, R4 (grupo EA₁) e R10 (EA₄) foram eutanasiados.

Figura 15: Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* em ratos e a ocorrência de morte (Grupo EA).

4.1.4 Sinais clínicos de intoxicação pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

Não ocorreu ingestão de ração e água por todos os animais após receberem o extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única, durante o período de observação experimental. O animal R10, que recebeu dose diária fracionada (0,4g/kg por dia) durante 10 dias, apresentou redução acentuada na ingestão de água e ração, o que se refletiu no ganho de peso corpóreo de apenas quatro gramas, neste período.

Dentre os 10 animais pesquisados no grupo EA, sete apresentaram redução em sua mobilidade, após a administração intragástrica do extrato aquoso de *P. marcgravii*, mantendo-se parados em decúbito externo-abdominal e encolhidos em um canto da gaiola, durante todo o período observacional. Os animais R3, R9 e R10 apresentaram atividade motora exacerbada, corriam dentro da gaiola, e em alguns casos, saltavam para fora, o que culminava em crise convulsiva, com exceção do animal R3 que apresentou excitabilidade sem crise convulsiva.

Todos os animais que receberam o extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única apresentaram os pêlos eriçados e a respiração ofegante com esforço inspiratório e aumento de sua amplitude. Não foi observada a ocorrência de prurido nos animais durante todo o período experimental.

A ocorrência de cianose de extremidades, hipotermia e tremores musculares foram observados em todos os animais após manifestação de crise convulsiva. Exceto no animal R3, que não apresentou nenhuma destas manifestações.

Todos os animais manifestaram depressão nervosa de escore 1 logo após a administração por via intragástrica do extrato aquoso de *P. marcgravii*, em dose única, com resposta aos estímulos sensoriais, porém moviam-se com lentidão. Após manifestação de crise convulsiva os animais que receberam doses menores ou iguais a 2g/kg, incluindo o animal R10, apresentaram ausência de resposta aos estímulos sensoriais, mantiveram-se imobilizados (escore 2) e a depressão nervosa foi máxima (escore 3) naqueles animais que receberam a dose de 4g/kg.

Conforme consta na Tabela 6, a manifestação clínica de crise convulsiva foi comum a todos os animais que receberam por via intragástrica o extrato aquoso de *P. marcgravii* nas diferentes doses, exceto para o animal R3. Os demais animais que receberam doses de 2g/kg (R1, R2 e R4) e aqueles que receberam a dose de 4g/kg (R5 e R6) apresentaram crises convulsivas caracterizadas por espasmos tônicos e clônicos generalizados com perda da consciência, seguidos por longo período de sonolência ou prostração (escore 3). Os animais que receberam a dose de 0,8g/kg (R7, R8) e de 0,4g/kg (R9, R10) apresentaram crises convulsivas caracterizadas por espasmos tônicos e clônicos generalizados com perda da consciência (escore 2). O número de crises convulsivas variou de um a quatro sem correspondência com a dose administrada. A latência para o aparecimento de convulsão para os animais que receberam as doses de 2g/kg e de 4g/kg do extrato aquoso de *P. marcgravii* variou de 38 a 59 minutos, e para os que receberam doses únicas de 0,8g/kg e de 0,4g/kg, variou de 140 a 547 minutos. O menor intervalo entre crises convulsivas foi de cinco minutos (R5), e o maior foi de cinco horas e 30 minutos (R7). As Figuras 16 e 17 registram o momento da crise convulsiva.



Figura 16: Momento de convulsão após administração de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (Grupo EA).



Figura 17: Momento de convulsão seguido de morte após administração de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (Grupo EA).

Tabela 6: Parâmetros clínicos das convulsões após administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* em ratos (Grupo EA).

Parâmetros da convulsão					
Animal	Dose administrada (g/kg)	Número de convulsões	Latência para convulsão (tempo)	Intervalo entre convulsões (tempo)	Escore da convulsão (0 a 3)
R1	2,0	4	55 minutos	10min, 30min e 2h45min	3
R2	2,0	3	40 minutos	15 e 30 minutos	3
R3	2,0	0	-	-	0
R4	2,0	1	59 minutos	-	3
R5	4,0	3	39 minutos	5 a 76 minutos	3
R6	4,0	3	38 minutos	17 a 72 minutos	2 a 3
R7	0,8	2	2h55min	5h30min	2
R8	0,8	2	9h7min	95 minutos	2
R9	0,4	4	2h20min	20min, 7min e 4h18min	1 a 2
R10	0,4 (10 doses)	2	7 dias	8 minutos	2

Todos os animais que morreram após a administração intragástrica de extrato aquoso de *P. marcgravii* apresentaram crise convulsiva imediatamente antes. Os animais R1, R4 e R10 apresentaram convulsão sem ocorrência de morte.

4.1.5 Achados de necropsia nos animais intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

O principal achado anátomo-patológico nos animais do grupo EA que receberam por via intragástrica extrato aquoso de *P. marcgravii*, em doses que variaram de 0,4g/kg a 4g/kg, foi a presença de fígado com aspecto congesto. Havia ainda sinais de dilatação cardíaca em dois animais (R2 e R10) (Tabela 5, Figura 18).

4.1.6 Alterações histológicas nos animais intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

As principais alterações histológicas nos animais do grupo EA que receberam por via intragástrica o extrato aquoso de *P. marcgravii*, em doses que variaram de 0,4g/kg a 4g/kg, encontram-se registradas na Tabela 7.

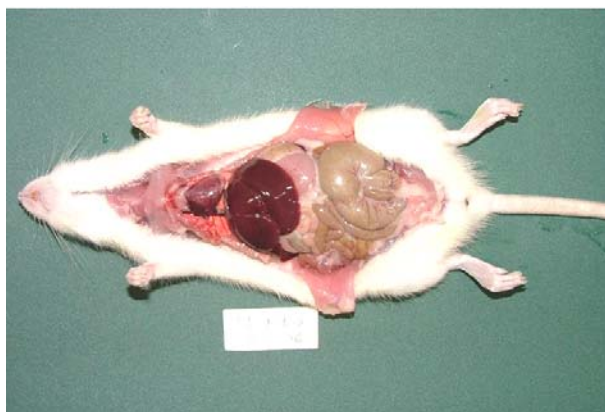


Figura 18: Aspecto anátomo-patológico de animal intoxicado pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (Grupo EA).

O rim apresentou a lesão mais característica e acentuada, que foi a degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais, em cinco dos 10 animais. A intensidade da congestão renal variou de discreta a moderada (Figuras 19 e 20).

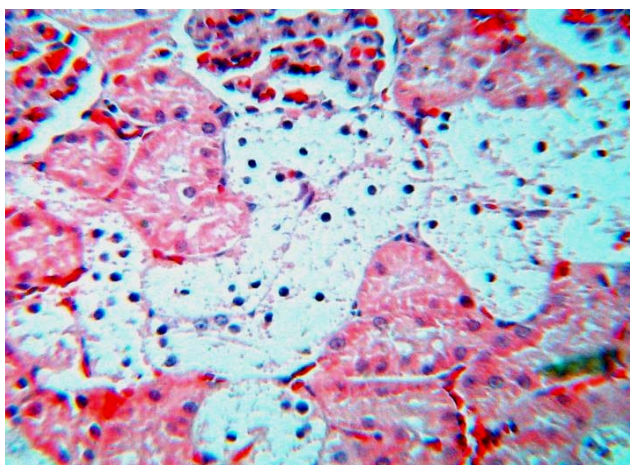


Figura 19: Degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais renais de rato intoxicado por extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*. Obj. 25x

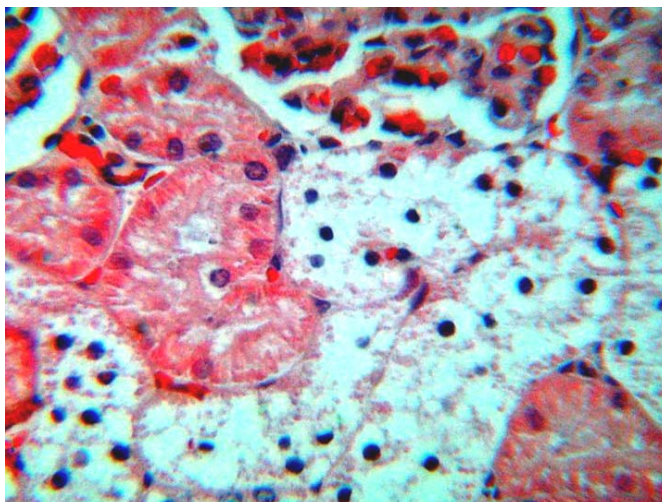


Figura 19: Degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais renais de rato intoxicado por extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*. Obj. 40x

4.2. Experimento II

Os principais dados dos animais do grupo TM constam da Tabela 9 e os dados completos pertinentes a cada animal estão apresentados no Anexo H (Tabelas 37 a 46).

4.2.1 Respostas às doses únicas e fracionadas da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

A administração por via intragástrica da tintura-mãe de *P. marcgravii* resultou em efeitos tóxicos que culminaram com a morte superaguda em sete dos 10 animais do grupo TM. A menor dose que ocasionou a morte foi a dose fracionada acumulativa equivalente a 1,6g/kg (R38; 4x 0,4 g/kg). A menor dose única que causou a morte de ratos foi de 2g/kg (R30) e a maior dose única empregada de 4g/kg resultou em morte dos dois animais que a receberam (R34 e R35). Três ratos (R31, R32 e R33) que receberam a dose de 2g/kg não vieram a óbito depois de transcorrido mais de 24 horas da administração da solução tóxica. Os animais que receberam a dose fracionada de 0,8g/kg ou de 0,4g/kg morreram logo após a administração da quarta dose (R36 e R38) ou da quinta dose (R37 e R39), respectivamente.

4.2.2 Tempo decorrido entre a administração da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* e o início dos sinais clínicos

Os primeiros sinais clínicos de intoxicação surgiram aproximadamente entre 11 minutos (R30, 2g/kg) e 20 minutos (R39, 0,4g/kg) após administração da tintura-mãe de *P. marcgravii* por via intragástrica. Os primeiros sinais clínicos nos animais que receberam as maiores doses únicas equivalentes a 4g/kg (R34 e R35) apareceram entre 14 e 15 minutos, valores próximos aos obtidos em outros animais (Figura 21).

Tabela 7: Alterações histológicas em ratos que receberam o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* (Grupo EA).

Animal	Coração				Fígado					Rim	Pulmão	Baço	
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrado inflamatório mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R1	- ^a	+	+	-	(+)	++	+(+)	(+)	(+)	+(+)	-	(+)	++
R2	-	+	+	-	-	-	(+)	(+)	(+)	+(+)	+	+	+(+)
R3	-	+	+	-	-	+	+(+)	+	(+)	+(+)	-	+	++
R4	-	-	-	-	(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+	+	+	+	+
R5	-	-	-	-	-	+	++	++	+	+	++	-	++
R6	-	-	-	-	-	-	+(+)	+(+)	-	++	+++	-	+
R7	-	-	-	-	-	(+)	+	+	(+)	++	+++	+(+)	++
R8	-	+	+	-	+	(+)	++	-	-	++	-	(+)	(+)
R9	(+)	+	+	-	(+)	(+)	++	(+)	-	(+)	-	-	-
R10	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	++	-	-	(+)

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

Tabela 8: Alterações histológicas em ratos que receberam água de bebida filtrada (Grupo controle – T0).

Animal	Coração			Fígado					Rim	Pulmão	Baço		
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrado inflamatório mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R11	- ^a	-	-	-	-	-	++	+(+)	-	+(+)	-	-	++
R12	-	-	-	-	-	-	++	+(+)	-	+(+)	-	+	++
R13	-	-	-	-	+	+	+(+)	(+)	(+)	++	-	(+)	+
R14	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	++	-	-	(+)

^a+++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

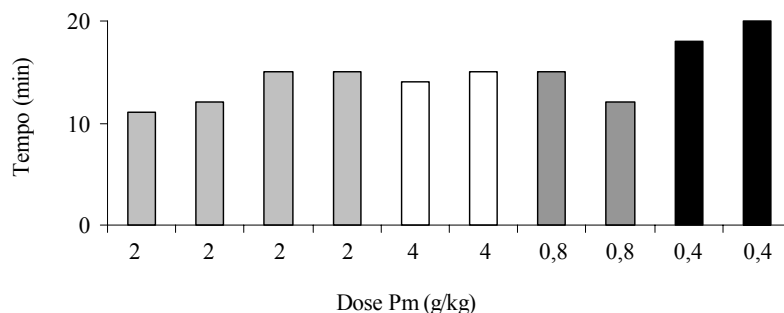
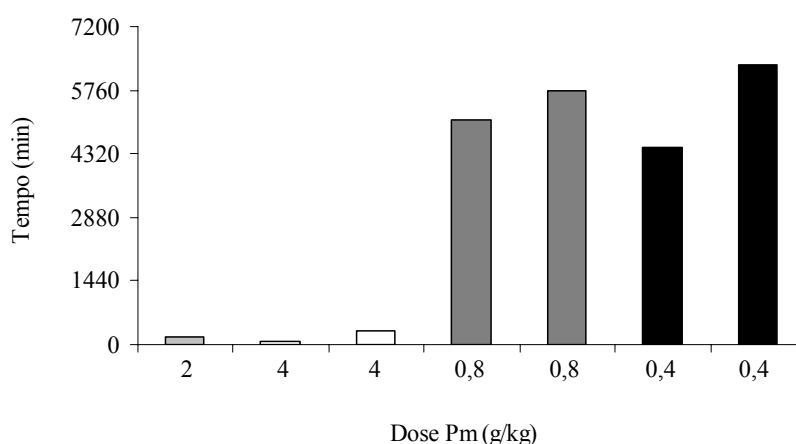


Figura 21: Tempo transcorrido entre a administração de tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* em ratos e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos (Grupo TM).

4.2.3 Evolução clínica da intoxicação pela tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

No presente estudo, sete dos 10 ratos que receberam por via intragástrica a tintura-mãe de *P. marcgravii* apresentaram sinais clínicos de intoxicação e evoluíram para o óbito entre 41 minutos (R34, 4g/kg) e 287 minutos (R35, 4g/kg), com um tempo médio de evolução clínica entre três e quatro horas. O tempo total transcorrido entre a administração da solução e a morte para cada animal está apresentado na Figura 22.

Os animais que receberam doses diárias fracionadas a 1/5 de 4g/kg (R36 e R37) e a 1/10 de 4g/kg (R38 e R39) da tintura-mãe de *P. marcgravii* vieram a óbito após quatro a cinco dias. A morte nestes animais ocorreu após terem recebido doses fracionadas acumuladas que variou de 1,6g/kg (R38, 4x0,4g/kg) a 4,0g/kg (R37, 5x0,8g/kg).



*R31, R32 e R34 foram eutanasiados.

Figura 22: Tempo transcorrido entre a administração de tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* em ratos e a ocorrência de morte (Grupo TM).

Tabela 9: Intoxicação experimental em ratos que receberam a tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* (Grupo TM). (Continua).

Animal	Dose g/kg	Início dos sinais clínicos (tempo)	Evolução (tempo)	Ocorrência de morte (tempo)	Sinais clínicos de intoxicação							Achados de necropsia
					Imobilidade	Piloereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão	Convulsão	
R30	2	±11	2h42min	2h53min	+ ^a	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, terço posterior do estômago dilatado e congesto, duodeno congesto e edemaciado, átrio direito dilatado.
R31	2	±12	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, átrio dilatado, metade posterior do estômago congesto e dilatado, edema no duodeno.
R32	2	±15	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	-	+	-	Fígado, pulmão e terço posterior do estômago congestos, edema no jejuno, átrios dilatados.
R33	2	±15	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	-	+	-	Fígado e pulmão congestos, estômago dilatado com edema no terço posterior, edema em duodeno e jejuno, átrios dilatados.
R34	4	±14	41min	55min	+	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, terço posterior do estômago dilatado e congesto, edema em duodeno, ventrículos dilatados.
R35	4	±15	4h47min	5h02min	+	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, sufusão e congestão no peritônio, edema e congestão na metade posterior do estômago, edema duodenal, dilatação do átrio esquerdo, área esbranquiçada em lobo frontal esquerdo.
R36	0,8	±15	Morte após a 4ª dose no 4º dia		+	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, estômago cheio de ar e com congestão em terço posterior, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

Tabela 9. Continuação.

Animal	Dose g/kg	Início dos sinais clínicos (tempo)	Evolução (tempo)	Ocorrência de morte (tempo)	Sinais clínicos de intoxicação							Achados de necropsia
					Imobilidade	Piloereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão	Convulsão	
R37	0,8	±12	Morte após 5ª dose no 5º dia		+	+	+	+	-	+	-	Fígado e estômago congestos, estômago e intestino dilatados, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.
R38	0,4	±18	Morte após 4ª dose no 4º dia		+	+	+	+	-	+	-	Fígado e estômago em terço distal congestos, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.
R39	0,4	±20	Morte após 5ª dose no 5º dia		+	+	+	+	-	+	-	Fígado congesto, edema de intestino delgado, gases no intestino grosso, coração dilatado, alopecia.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

4.2.4 Sinais clínicos de intoxicação pela tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

Logo após a administração intragástrica da tintura-mãe de *P. marcgravii*, todos os animais ao serem colocados na gaiola manifestaram comportamento de fuga, e logo se recolheram a um canto e mantiveram-se parados em decúbito externo-abdominal com o corpo encolhido.

Os animais que receberam por via intragástrica a tintura-mãe de *P. marcgravii* em dose única (R30, R31, R32, R33, R34 e R35) não apresentaram ingestão de ração e água até o momento da morte ou da eutanásia. Os animais que receberam doses diárias fracionadas (1/5 ou 1/10 da dose equivalente a 4g/kg) durante quatro ou cinco dias (R36, R37, R38, e R39) apresentaram diminuição do apetite e da ingestão de água, o que se refletiu em perda de peso corpóreo, conforme apresentado na Figura 23.

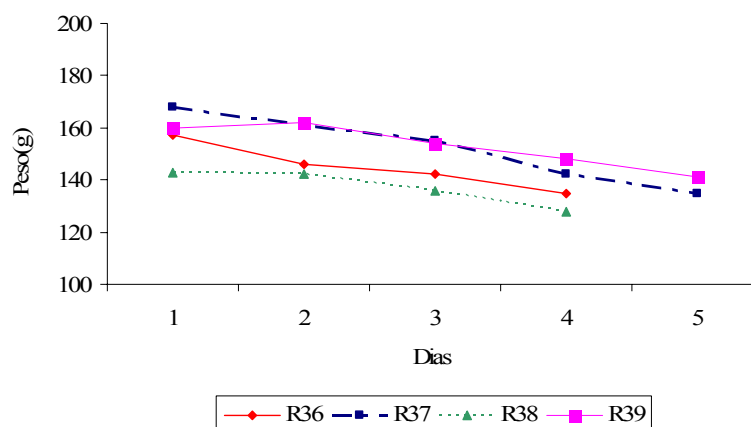


Figura 23: Peso dos ratos após administração de tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* em doses fracionadas (Grupo TM).

Todos os animais deste experimento que receberam por via intragástrica a tintura-mãe de *P. marcgravii* em dose única ou fracionada apresentaram os pêlos eriçados (Figura 24), e respiração ofegante com esforço inspiratório e aumento de amplitude. A ocorrência de cianose de extremidades e hipotermia foram observadas em todos os animais, nos momentos que precederam à morte.

A administração intragástrica de tintura-mãe de *P. marcgravii*, nas doses únicas de 2g/kg e de 4g/kg, e nas doses fracionadas e acumulativas de 0,8g/kg e de 0,4g/kg, não promoveu o aparecimento do quadro clínico de crise convulsiva, tremor muscular ou prurido em nenhum dos animais deste experimento.

Depressão nervosa foi registrada em todos os animais logo após a administração intragástrica da tintura-mãe de *P. marcgravii* em dose única. Estes animais inicialmente apresentaram respostas discretas aos estímulos sensoriais mobilizando-se com lentidão (escore 1). Os animais que apresentaram evolução do quadro clínico para óbito com a dose única (R30, R34 e R35) passaram por um estado de ausência de respostas aos estímulos sensoriais (escore 2), manifestando após um estado de inconsciência (escore 3). Dentre os três ratos que receberam a dose única de 2g/kg (R31, R32 e R33) e não faleceram em 24 horas, o rato R33 evoluiu com quadro clínico de depressão com estado de inconsciência, abolição dos reflexos, ausência de tônus muscular, incontinência urinária e secreção fluida nasal com estertores pulmonares (quadro de edema pulmonar e coma). Este quadro clínico se instalou

transcorridas quatro horas e 30 minutos da administração da tintura-mãe e permaneceu até o momento da eutanásia, que ocorreu após 30 horas (Figuras 25 e 26).

Os ratos que receberam as doses fracionadas (R36, R37, R38 e R39) apresentaram, nos primeiros três dias, estado clínico de depressão em que respondiam aos estímulos sensoriais, mas se moviam com lentidão (escore 1), e com respiração dispnéica e presença de estertores detectados à ausculta desarmada. Estes animais apresentavam ainda a pelagem ao redor do períneo e da parte ventral do pescoço e peito umedecida e manchada pela maravalha. No dia da morte (4º ou 5º dia) os animais apresentaram grau de depressão máxima (escore 3), com ausência de resposta aos estímulos sensoriais e estado de inconsciência.

No momento da morte todos os animais apresentaram secreção nasal espumosa, que denotou quadro clínico de edema pulmonar.



Figura 24: Apresentação de pilo-ereção no animal R37 após administração de tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* (Grupo TM).



Figura 25: Estado de depressão nervosa máxima (Animal R33, Grupo TM).

4.2.5 Achados de necropsia nos animais intoxicados pela tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

Os principais achados anátomo-patológicos nos animais do grupo TM que receberam por via intragástrica a tintura-mãe de *P. marcgravii*, em doses que variaram de 1,6g/kg (4x 0,4g/kg) a 4g/kg, foram fígado congesto e átrios cardíacos dilatados (Tabela 9, Figura 27).

4.2.6 Alterações histológicas nos animais intoxicados pela tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

As principais alterações histológicas nos animais do grupo TM que receberam por via intragástrica a tintura-mãe de *P. marcgravii*, em doses que variaram de 1,6g/kg (4x 0,4g/kg) a 4g/kg, encontram-se registradas na Tabela 10.

O principal achado no rim foi discreta a moderada congestão, em todos os animais. No fígado foi observada discreta a moderada vacuolização do citoplasma de hepatócitos, em quatro animais; leve a moderada congestão em todos os animais; e discreta a moderada dissociação de cordões de hepatócitos em oito dos 10 animais. O principal achado em pulmão e baço foi discreta a moderada congestão. Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.



Figura 26: Estado de depressão nervosa máxima e incontinência urinária (Animal R33, Grupo TM).

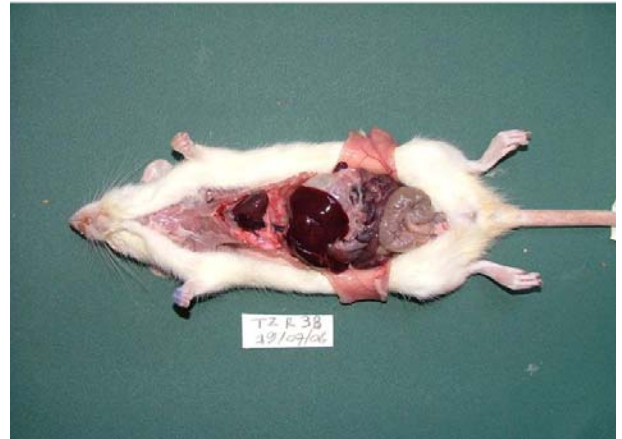


Figura 27: Aspecto anátomo-patológico de animal intoxicado pela tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* (Grupo TM).

4.3 Experimento III

Os principais dados do experimento III, realizado nos grupos UD₆EA e UD₃₀EA, constam nas Tabelas 11 e 12, respectivamente. Os dados completos pertinentes a cada animal destes grupos estão apresentados em Anexos I, J, L e M (Tabelas 47 a 66).

4.3.1 Resposta à administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

A administração por via intragástrica de extrato aquoso de *P. marcgravii*, na dose de 2 g/kg, provocou efeitos tóxicos com morte superaguda em três dos cinco animais do grupo UD₆EA, e em dois dos cinco animais do grupo UD₃₀EA, que estavam sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30 CH, respectivamente.

4.3.2 Tempo decorrido entre a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e o início dos sinais clínicos

Nos animais do grupo UD₆EA, sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH, os primeiros sinais clínicos de intoxicação surgiram aproximadamente entre 30 minutos e 37 minutos após administração do extrato aquoso de *P. marcgravii* por via intragástrica, com um tempo médio de 32,6 minutos (Figura 28).

Nos animais do grupo UD₃₀EA, sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 30CH, os primeiros sinais clínicos de intoxicação surgiram aproximadamente entre 58 minutos e 70 minutos após administração do extrato aquoso de *P. marcgravii* por via intragástrica, com um tempo médio de 61,6 minutos (Figura 28).

Tabela 10: Alterações histológicas em ratos que receberam a tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* (Grupo TM).

Animal	Coração				Fígado					Rim	Pulmão	Baço	
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrado inflamatório mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R30	-	-	-	-	-	-	+	+(+)	-	(+)	-	-	-
R31	-	-	-	-	-	++	++	+(+)	-	+(+)	-	-	(+)
R32	-	-	-	-	-	(+)	+(+)	+	-	+(+)	-	-	(+)
R33	-	-	-	-	-	-	+(+)	(+)	-	(+)	-	++	-
R34	-	-	-	-	-	-	++	+	-	++	-	-	+(+)
R35	-	-	-	-	-	-	++	(+)	-	-	-	-	++
R36	-	-	-	-	-	-	+	-	-	(+)	-	-	-
R37	-	-	-	-	-	-	+(+)	-	-	++	-	(+)	+
R38	-	-	-	-	-	+	++	(+)	-	++	-	(+)	++
R39	-	-	-	-	-	(+)	+	(+)	-	(+)	-	-	+

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

Tabela 11: Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH (Grupo UD₆EA).

Animal	Dose (g/kg)	Início dos sinais clínicos (tempo)	Evolução (tempo)	Ocorrência de morte (tempo)	Sinais clínicos de intoxicação							Achados de necropsia	
					Imobilidade	Pilo-Ereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão	Convulsão		
R40	2	±30	Eutanásia após 24h		+ ^a	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, átrios e ventrículos dilatados, pulmão claro.
R41	2	±30	2h05min	2h35min	+	+	+	+	-	+	+	+	Fígado e pulmão congestos, presença de líquido claro na cavidade torácica.
R42	2	±32	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, átrios e ventrículos dilatados, líquido sanguinolento em pequena quantidade na cavidade abdominal.
R43	2	±34	1h30min	2h04min	+	+	+	+	-	+	+	+	Fígado congesto, átrios e ventrículos dilatados.
R44	2	±37	3h41min	4h18min	+	+	+	+	+	+	+	+	Fígado e pulmão congestos, átrios dilatados.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

Tabela 12: Intoxicação experimental em ratos que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH (Grupo UD₃₀EA).

Animal	Dose (g/kg)	Início dos sinais clínicos (tempo)	Evolução (tempo)	Ocorrência de morte (tempo)	Sinais clínicos de intoxicação							Achados de necropsia
					Imobilidade	Pilo-ereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão	Convulsão	
R45	2	±58min	10h15min	11h13min	+ ^a	+	+	+	+	+	+	Fígado e pulmão congestos, átrios e ventrículos dilatados.
R46	2	±59min	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	+	+	+	Fígado congesto, pulmão com área branca em grande parte dos lobos caudais, átrios dilatados.
R47	2	±63min	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	+	+	-	Fígado congesto, líquido claro na cavidade torácica, pulmão com área branca em grande parte dos lobos caudais, átrios dilatados.
R48	2	±58min	3h35min	4h33min	+	+	+	+	-	+	+	Fígado congesto, estômago repleto e com terço posterior congesto, baço aumentado, ceco dilatado com conteúdo sólido.
R49	2	±70min	Eutanásia após 24h		+	+	+	+	+	+	-	Fígado congesto, átrios dilatados.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

4.3.3 Evolução clínica da intoxicação pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

A evolução clínica para a morte ocorreu em três (R41, R43 e R44) dos cinco animais do grupo UD₆EA e em dois (R45 e R48) dos cinco animais do grupo UD₃₀EA, em um período de tempo compreendido entre duas a oito horas após a administração do extrato aquoso de *P. marcgravii*. Os cinco animais restantes destes grupos que não morreram foram eutanasiados após transcorrida 24 horas.

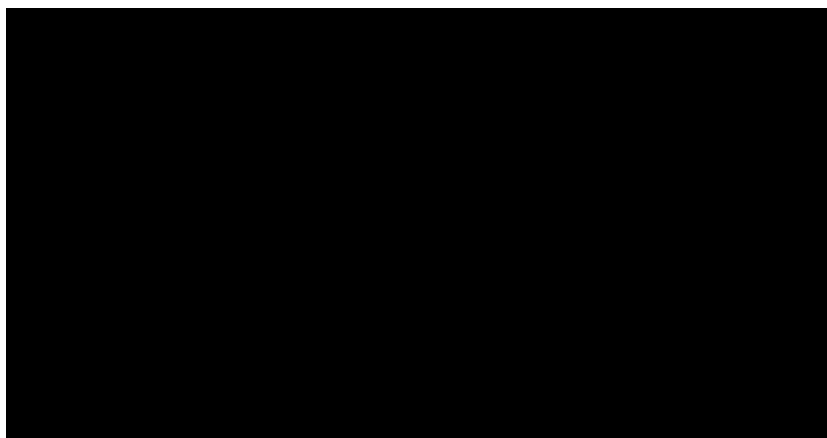


Figura 28: Tempo transcorrido entre a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e o aparecimento dos primeiros sinais clínicos em ratos dos grupos UD₆EA, UD₃₀EA e EA₁.

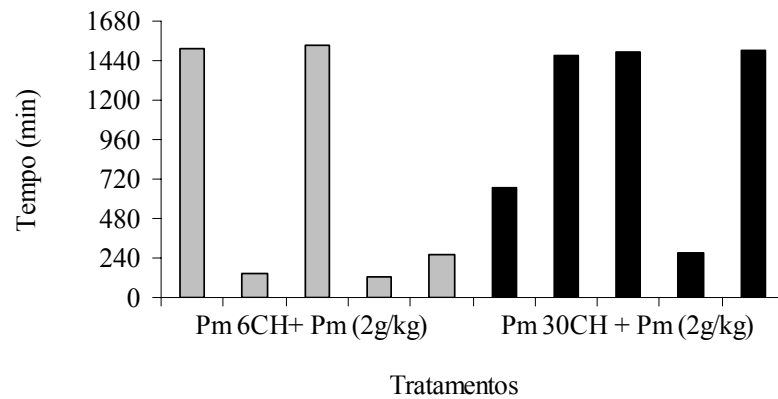
Nos animais que receberam a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH a morte ocorreu entre duas horas e quatro minutos e quatro horas e 18 minutos, com um tempo médio de evolução clínica de 145,6 minutos. Nos animais que receberam a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30 CH a morte ocorreu entre quatro horas e 33 minutos e 11 horas e 13 minutos, com tempo médio de quase oito horas (473 minutos). O tempo total transcorrido entre a administração do extrato aquoso e a ocorrência de morte para cada animal estão apresentados na Figura 29.

4.3.4 Sinais clínicos de intoxicação pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

Todos os 10 animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA mantiveram-se sem alterações clínicas durante os sete dias de administração das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30 CH e manifestaram comportamento padrão, com consumo regular de água e ração, conforme confirmado pelo registro do peso dos animais neste período (Figura 30). Após a administração intragástrica do extrato aquoso de *P. marcgravii*, na dose de 2g/kg, os animais apresentaram redução em sua mobilidade e mantiveram-se quietos e encolhidos em um canto da gaiola, e não ingeriram ração e água.

Todos os animais deste experimento sob o efeito das soluções ultradiluídas e dinamizadas e que receberam o extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única apresentaram os pêlos eriçados e a respiração ofegante com esforço inspiratório e aumento de sua amplitude.

Neste estudo não foi observada a ocorrência de prurido em nenhum dos animais, durante todo o período experimental.



* Os seguintes animais foram eutanasiados: R40, R42, R46, R47 e R49.

Figura 29: Tempo transcorrido entre a administração de extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e a ocorrência de morte em ratos dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA.

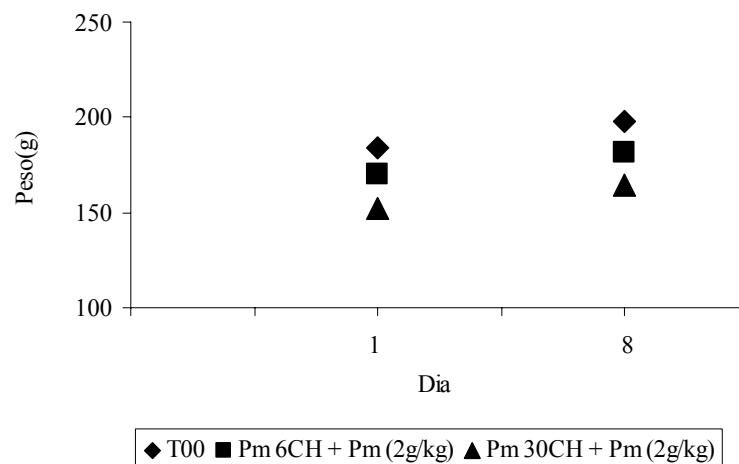


Figura 30: Peso dos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA e do grupo controle T00.

A cianose de extremidades e hipotermia foram observadas após manifestação de crise convulsiva, exceto para o animal R40, do grupo UD₆EA, que apresentou estes sinais clínicos antes da convulsão. O animal R47 do grupo UD₃₀EA não manifestou crise convulsiva e não apresentou cianose de extremidades e hipotermia. A manifestação de tremores musculares não foi constante e ocorreu em três animais do grupo UD₆EA e em quatro do grupo UD₃₀EA, principalmente após a crise convulsiva.

A maioria dos animais apresentou depressão nervosa de escore 1 logo após a administração por via intragástrica do extrato aquoso de *P. marcgravii*, quando os animais emitiam resposta aos estímulos sensoriais, porém mobilizavam-se com lentidão. No grupo UD₆EA, o animal R40 manifestou depressão de escore 2, quando respondia aos estímulos sensoriais, porém mantinha-se imóvel, de forma dissociada da convulsão, e no animal R41 esta depressão evoluiu com a crise convulsiva. Os animais R43 e R44 evoluíram com um

quadro clínico de ausência de resposta aos estímulos sensoriais mantendo-se imobilizados e em estado de inconsciência, com evolução para a crise convulsiva (escore 3). Dos quatro animais do grupo UD₃₀EA somente um (R46) apresentou depressão intensa (Escore 3), que coincidiu com a ocorrência de crise convulsiva.

As tabelas 13 e 14 apresentam os dados referentes às manifestações clínicas das crises convulsivas nos grupos UD₆EA e UD₃₀EA, respectivamente.

Quanto ao intervalo de tempo entre crises convulsivas, no grupo UD₆EA o menor intervalo foi de 10 minutos (R43) e o maior foi de 147 minutos (R44); e no grupo UD₃₀EA, o menor intervalo foi de sete minutos (R48) e o maior foi de 363 minutos (R45).

Todos os animais do grupo UD₆EA, com exceção do animal R40, manifestaram crises convulsivas intensas caracterizadas por espasmos tônicos e clônicos generalizados com perda da consciência, seguidos por longo período de sonolência ou prostração (escore 3). No grupo UD₃₀EA, dos três animais que apresentaram convulsão, dois animais (R45 e R46) as manifestaram com espasmos tônico-clônicos generalizados e com perda da consciência (escore 2), e em um animal (R48) as crises evoluíram para o escore 3.

Tabela 13: Parâmetros clínicos das convulsões nos animais do grupo UD₆EA sob a ação da solução *Palicourea marcgravii* 6CH e intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Animal	Parâmetros da convulsão			
	Número de convulsões	Latência para convulsão (tempo)	Intervalo entre convulsões (tempo)	Escore da convulsão (0 a 3)
R40	1	3h48min	-	2
R41	1	2h33min	-	3
R42	1	2h45min	-	3
R43	4	1h33min	10 a 15 minutos	3
R44	2	1h45min	2h27min	3

Neste experimento, a crise convulsiva ocorria após a manipulação dos animais para administração repetida das soluções ultradiluídas e dinamizadas, na maioria das vezes. No animal R42, do grupo UD₆EA, a crise convulsiva foi precedida de excitabilidade motora espontânea, manifesta pelo ato de correr. Todas as mortes ocorreram após manifestação de crise convulsiva, nos dois grupos.

Tabela 14: Parâmetros clínicos das convulsões nos animais do grupo UD₃₀EA sob a ação da solução *Palicourea marcgravii* 30CH e intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Animal	Parâmetros da convulsão			Escore da convulsão (0 a 3)
	Número de convulsões	Latência para convulsão (tempo)	Intervalo entre convulsões (tempo)	
R45	3	4h09min	6h3min e 45 minutos	2
R46	1	3h50min	-	2
R47	0	-	-	0
R48	4	3h19min	30, 11 e 7 minutos	3
R49	0	-	-	0

4.3.5 Achados de necropsia nos animais sob a ação de substâncias ultradiluídas e dinamizadas e intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

Os achados anátomo-patológicos dos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA encontram-se registrados nas tabelas 10 e 11. Os principais achados nestes animais foram congestão hepática e pulmonar, além da dilatação de átrios e ventrículos do coração.

4.3.6 Alterações histológicas nos animais sob a ação de substâncias ultradiluídas e dinamizadas e intoxicados pelo extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*

As principais alterações histológicas nos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA encontram-se registradas nas Tabelas 15 e 16.

No grupo UD₆EA havia discreta a moderada congestão renal em quatro dos cinco animais e leve a moderada degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais, nos animais R40 e R42. No fígado todos os animais apresentaram discreta a leve congestão, três animais (R41, R42, R44) tinham discreta vacuolização do citoplasma de hepatócitos, e quatro animais discreta a leve dissociação de cordões de hepatócitos. Havia leve a moderada congestão pulmonar (R42, R44) e esplênica (R40, R41, R43). Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.

No grupo UD₃₀EA havia leve a moderada degeneração hidrópico-vacuolar em túbulos contornados distais em três animais, mais marcada no animal R47 e leve a moderada congestão renal (quatro animais). Observaram-se também leve a moderada congestão hepática (cinco animais), discreta a leve dissociação dos cordões de hepatócitos (quatro animais), discreta a leve vacuolização (três animais) e tumefação de hepatócitos (R47). Havia ainda

Tabela 15: Alterações histológicas em ratos que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH (Grupo UD₆EA).

Animal	Coração				Fígado					Rim	Pulmão	Baço	
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrado inflamatório mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R40	- ^a	-	-	-	-	-	+	(+)	-	+(+)	+	-	+(+)
R41	-	-	-	-	-	(+)	+	+	-	+	-	-	+
R42	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	-	++	(+)	-
R43	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	+(+)	-	-	++
R44	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	+	-

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

Tabela 16: Alterações histológicas em ratos que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* e a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH (Grupo UD₃₀EA).

Animal	Coração				Fígado					Rim	Pulmão	Baço	
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrado inflamatório mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R45	-	-	-	-	-	-	+(+)	-	-	-	-	-	(+)
R46	-	-	-	-	-	-	+	(+)	-	+	+	(+)	(+)
R47	-	-	-	-	(+)	+	+(+)	+	-	+	++	(+)	-
R48	-	-	-	-	-	+	(+)	(+)	-	+(+)	-	++	+(+)
R49	-	-	-	-	-	(+)	+	+	-	+	+	-	-

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

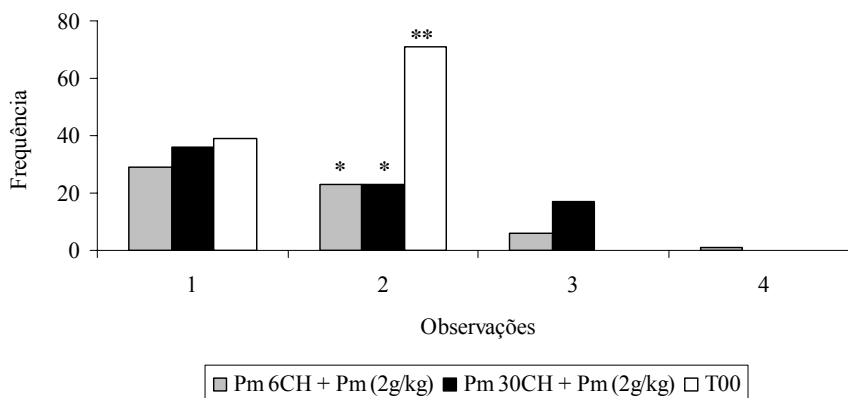
discreta a moderada congestão pulmonar (R46, R47, R48) e discreta a moderada congestão esplênica (R45, R46, R48). Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.

4.3.7 Parâmetros da atividade geral dos animais em campo aberto

Os parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto em todos os animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA, que receberam extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*, em dose única, equivalente a 2g/kg, e tratados previamente e a seguir com a substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente, estão nos Anexos J (Tabelas 52 a 56) e M (Tabelas 62 a 66).

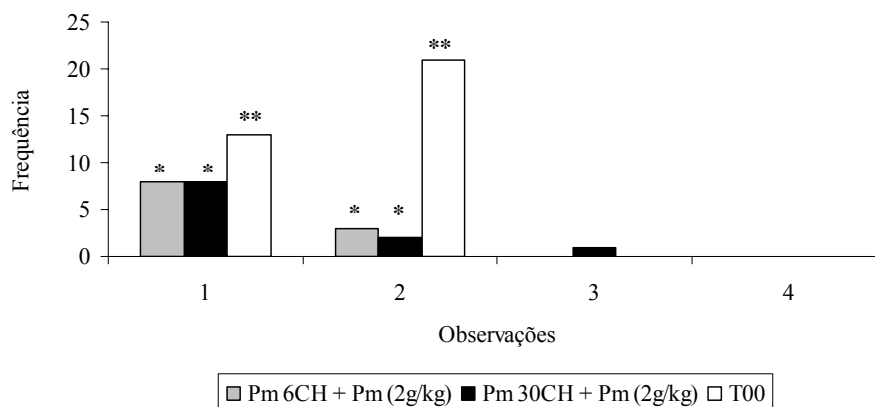
Neste experimento, de um modo geral, todos os animais apresentaram diminuição da frequência de locomoção, da frequência de levantar e da frequência de higiene corporal, quando comparados com o período anterior à administração do extrato aquoso (Figuras 31, 32 e 33). Os animais quando dispostos no piso do campo aberto, ou se mantinham parados ou se arrastavam um pouco e logo paravam, não mais se erguiam nos posteriores e nem executavam a higiene corporal e a investigação do ambiente.

Na análise estatística, a frequência de locomoção foi ligeiramente maior nos animais do grupo UD₃₀EA que nos do grupo UD₆EA ($p=0,005$) na terceira observação realizada logo após a administração do extrato aquoso (Figura 34). No grupo UD₃₀EA, os animais R49 e R47 manifestaram o comportamento de investigação do ambiente, e este último apresentou aumento na higiene corporal e na atitude de se erguer nos posteriores.



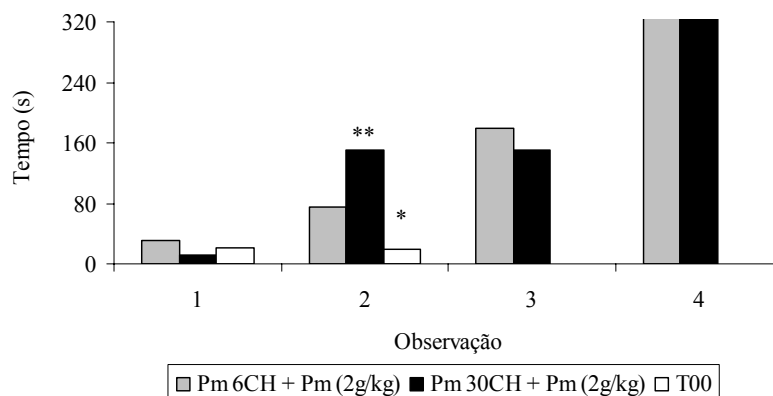
* $p=0,0088$

Figura 31: Avaliação da frequência de locomoção por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA em comparação ao grupo controle T00.



* p=0,0051

Figura 32: Avaliação da duração de parada por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA em comparação ao grupo controle T00.



* p=0,0063

Figura 33: Avaliação da frequência de levantar por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA em comparação ao grupo controle T00

4.4 Experimento IV

Os principais dados do experimento IV realizado nos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀, que receberam por via oral as soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente, e nos animais do grupo T00, que receberam solução hidro-alcoólica a 15%, constam das Tabelas 17, 18 e 19. Os dados completos pertinentes a cada animal destes grupos estão apresentados nos Anexos N, O, P, Q, R, S, T, U e V (Tabelas 67 a 111).

4.4.1 Observações clínicas da ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH

Todos os 10 animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ mantiveram-se em bom estado clínico durante as 10 semanas de experimentação, quando receberam por via oral as soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente. O mesmo ocorreu com os cinco animais do grupo controle T00. O registro semanal do peso corpóreo evidenciou aumento progressivo regular do peso dos animais destes três grupos neste período (Figura 34).

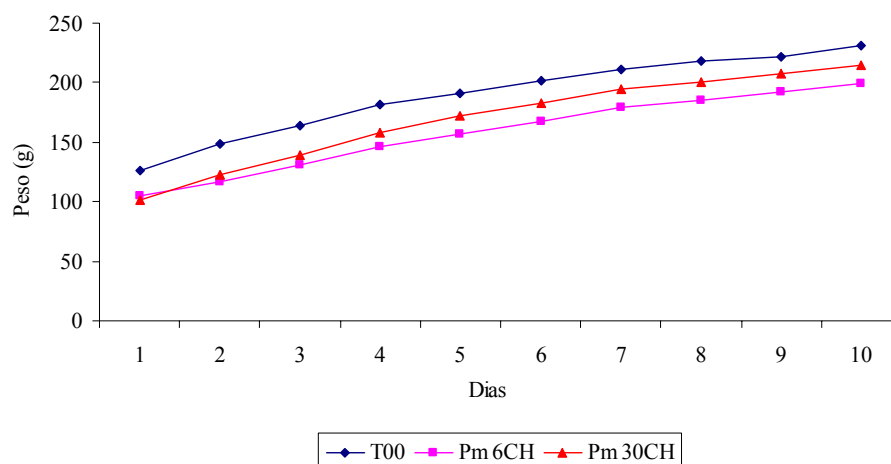


Figura 34: Peso dos animais após administração das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH (Grupo UD₆), *Palicourea marcgravii* 30CH (Grupo UD₃₀) e solução hidro-alcoólica (T00).

Conforme registrado nas Tabelas 17, 18 e 19, todos os animais dos grupos UD₆, UD₃₀ e T00 mantiveram-se ativos, com ingestão regular de ração e água e com a temperatura corpórea normal. Não foram observados cianose, tremores musculares, prurido, modificação do padrão respiratório, depressão nervosa e convulsão.

A única manifestação clínica registrada nos três grupos foi a ocorrência de pilo-ereção discreta. Nos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ este sinal clínico foi registrado na primeira semana após administração das soluções ultradiluídas e dinamizadas e se manteve constante até o final do período experimental. No grupo controle T00, esta manifestação clínica surgiu a partir da terceira semana de observação e se manteve inconstante.

4.4.2 Achados de necropsia dos animais sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH

Todos os animais dos grupos UD₆, UD₃₀ e T00 foram eutanasiados ao final do período experimental de 10 semanas e à necropsia não foram observadas alterações macroscópicas dignas de nota (Tabelas 17, 18 e 19).

Tabela 17: Estudo dos efeitos clínicos da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH nos animais do grupo UD₆.

Animal	Início dos sinais clínicos (dias)	Evolução (dias)	Sinais clínicos							Achados de necropsia	
			Apetite	Imobilidade	Pilo-ereção	Respiração Ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão		Convulsão
R15	7	54	+ ^a	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R16	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R17	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R18	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R19	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Fígado congesto.

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

Tabela 18: Estudo dos efeitos clínicos da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH nos animais do grupo UD₃₀.

Animal	Início dos sinais clínicos (dias)	Evolução (dias)	Sinais clínicos							Achados de necropsia	
			Apetite	Imobilidade	Pilo-ereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão		Convulsão
R20	7	54	+ ^a	-	+	-	-	-	-	-	Peritônio pálido.
R21	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R22	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Intestino com discreto edema
R23	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes.
R24	7	54	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

Tabela 19: Estudo dos efeitos da solução hidro-alcoólica a 15% no grupo T00.

Animal	Início dos sinais clínicos (dias)	Evolução (dias)	Sinais clínicos							Achados de Necropsia	
			Apetite	Imobilidade	Pilo-ereção	Respiração ofegante	Hipotermia	Tremores	Depressão		Convulsão
R25	21	35	+ ^a	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R26	35	28	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R27	21	14	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R28	28	21	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes
R29	21	42	+	-	+	-	-	-	-	-	Ausentes

^a + sinal clínico manifesto, - sinal clínico não manifesto.

4.4.3 Alterações histológicas dos animais sob a ação das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH

Os animais do grupo UD₆, que receberam por via oral a solução de *Palicourea marcgravii* 6CH, durante 10 semanas, apresentaram as seguintes alterações histológicas, conforme registradas na Tabela 20: discreta congestão renal, discreta a leve congestão hepática e dissociação de cordões de hepatócitos e discreta vacuolização de citoplasma de hepatócitos. No pulmão e baço ocorreu leve a moderada congestão. Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.

Nos animais do grupo UD₃₀, que receberam por via oral a solução *Palicourea marcgravii* 30CH, as principais alterações histológicas encontram-se registradas na Tabela 21. Foi observada leve a moderada congestão renal nos cinco animais. No fígado leve à discreta congestão e discreta dissociação de cordões e vacuolização do citoplasma de hepatócitos. Havia também leve à moderada congestão pulmonar e esplênica em todos os animais. Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.

As alterações histológicas dos animais do grupo controle T00, que receberam por via oral a solução hidro-alcoólica a 15%, durante 10 semanas, estão registradas na Tabela 22. Havia discreta a moderada congestão renal, discreta a moderada congestão e dissociação de cordões de hepatócitos, discreta vacuolização de citoplasma de hepatócitos e tumefação de hepatócitos, leve a discreta congestão pulmonar e discreta a moderada congestão esplênica. Não foi observada qualquer alteração histológica significativa em coração, cérebro, estômago e intestino.

4.4.4 Parâmetros da atividade geral dos animais em campo aberto

Os parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto em todos os animais dos grupos UD₆ e UD₃₀, que receberam por via oral durante 10 semanas a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente, e dos animais do grupo controle T00 que receberam a solução hidro-alcoólica a 15%, estão apresentados em Anexos O, Q e S. Estes animais foram avaliados uma vez por semana, da 3^a a 10^a semana de experimentação.

A avaliação da frequência de locomoção por observação em campo aberto nos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH em comparação com o grupo controle T00, confirmou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p > 0,05$) (Figura 35).

A avaliação da frequência de levantar por observação em campo aberto revelou haver diferença estatisticamente significativa ($p = 0,021$) na sétima observação, entre o grupo UD₃₀ e o grupo controle T00 (Figura 36).

A avaliação da duração de parada por observação em campo aberto demonstrou que os animais do grupo UD₃₀ apresentaram maior duração de parada que aqueles do grupo T00 na segunda observação ($p = 0,0195$) (Figura 37).

Tabela 20: Alterações histológicas em ratos que receberam solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH (Grupo UD₆).

Animal	Coração				Fígado					Rim	Pulmão	Baço	
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrados inflamatórios mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R15	- ^a	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	+(+)
R16	-	-	-	-	-	-	+	+	-	(+)	-	(+)	+(+)
R17	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	-	+(+)	+
R18	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	+(+)	+(+)
R19	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	+	+(+)

^a+++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

Tabela 21: Alterações histológicas em ratos que receberam solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH (Grupo UD₃₀).

Animal	Coração			Fígado				Rim	Pulmão	Baço			
	Edema inter-celular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrados inflamatórios mononuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R20	- ^a	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	++	++
R21	-	-	-	-	-	(+)	+	(+)	-	(+)	-	+(+)	+(+)
R22	-	-	-	-	-	(+)	+	(+)	-	+	-	+	+(+)
R23	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)	-	(+)	+(+)
R24	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	+(+)	-	+(+)	++

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente

Tabela 22: Alterações histológicas em ratos que receberam solução hidro-alcoólica a 15% (Grupo T00).

Animal	Coração				Fígado				Rim	Pulmão	Baço		
	Edema intercelular	Aumento da eosinofilia em grupos de fibras	Picnose	Infiltrados inflamatórios mono-nuclear	Tumefação de hepatócitos	Vacuolização do citoplasma de hepatócitos	Congestão	Dissociação de cordões de hepatócitos	Edema do espaço de Disse	Congestão	Degeneração hidrópica vacuolar dos túbulos contornados distais	Congestão	Congestão
R25	- ^a	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	+(+)	-	-	++
R26	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	+(+)	-	(+)	++
R27	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	++	-	++	++
R28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	++	+
R29	-	-	-	-	-	(+)	-	(+)	-	+	-	++	+(+)

^a +++ lesão acentuada, ++moderada, +(+) leve a moderada, + leve, (+) discreta, - ausente.

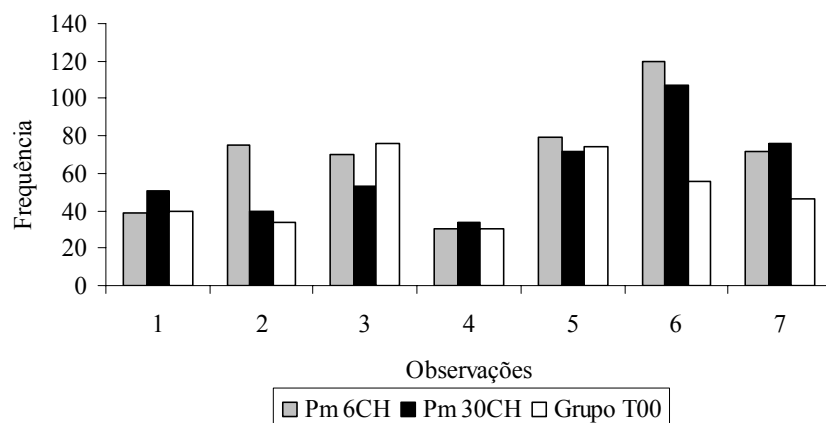
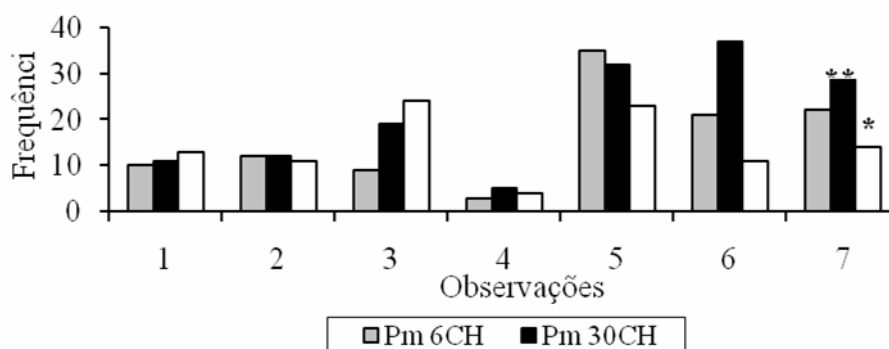


Figura 35: Avaliação da frequência de locomoção por observação em campo aberto nos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com o grupo controle T00.

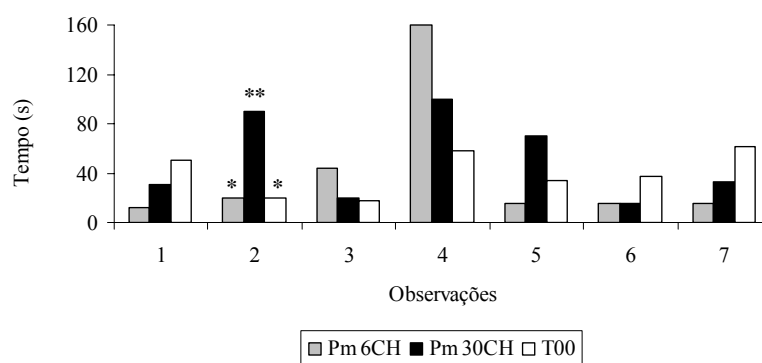
Quanto à avaliação estatística da frequência de higiene corporal por observação em campo aberto foi registrado que os animais do grupo UD₃₀ apresentaram maior frequência de modo significativo que aqueles do grupo T00, na sexta observação ($p= 0,0330$) (Figura 38).

A avaliação da investigação do ambiente por observação em campo aberto entre os grupos UD₆, UD₃₀ e T00 revelou que não houve diferença entre os três grupos.



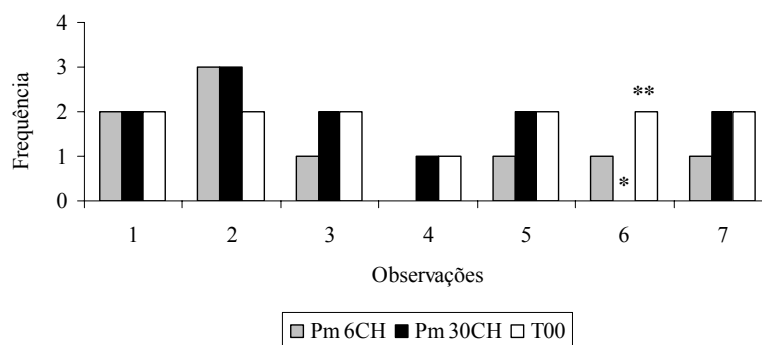
* $p=0,021$

Figura 36: Avaliação da frequência de levantar por observação em campo aberto nos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com o grupo controle T00.



p= 0,0195

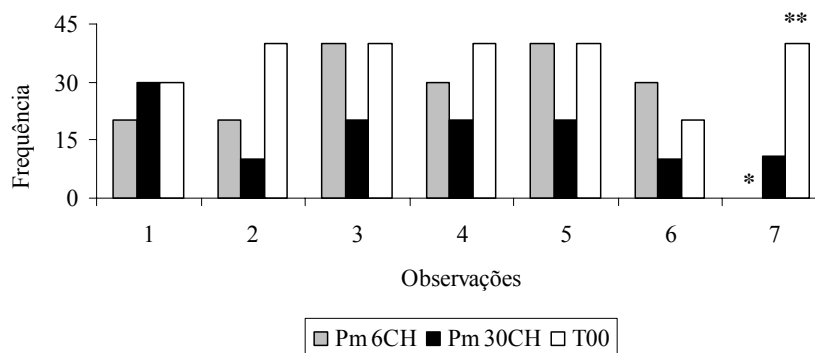
Figura 37: Avaliação da duração de parada por observação em campo aberto nos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com o grupo controle T00.



p= 0,0330

Figura 38: Avaliação da frequência de higiene corporal por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com o grupo controle T00.

A avaliação da frequência de defecação por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆, UD₃₀ e T00 demonstrou que os animais do grupo UD₆ apresentaram menor frequência de defecação que aqueles do grupo T00 na sétima observação (p= 0,0476) (Figura 39).



p= 0,0476

Figura 39: Avaliação da frequência de defecação por observação em campo aberto dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com o grupo controle T00.

4.4.5 Parâmetros da ansiedade dos animais no labirinto em cruz elevado

Os parâmetros da ansiedade dos animais por observação no labirinto em cruz elevada em todos os animais dos grupos UD₆ e UD₃₀, que receberam por via oral durante 10 semanas a solução ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, respectivamente, e dos animais do grupo controle T00 que receberam a solução hidroalcoólica a 15%, estão apresentados nos Anexos J, L e M.

Não houve diferença estatística significativa entre as medianas da frequência nem do tempo de permanência nos braços abertos ou fechados ou no centro do labirinto em cruz elevado, comparando-se pelo teste estatístico Kruskal-Wallis os grupos UD₆; UD₃₀ e T00 (Figuras 40, 41, 42 e 43).

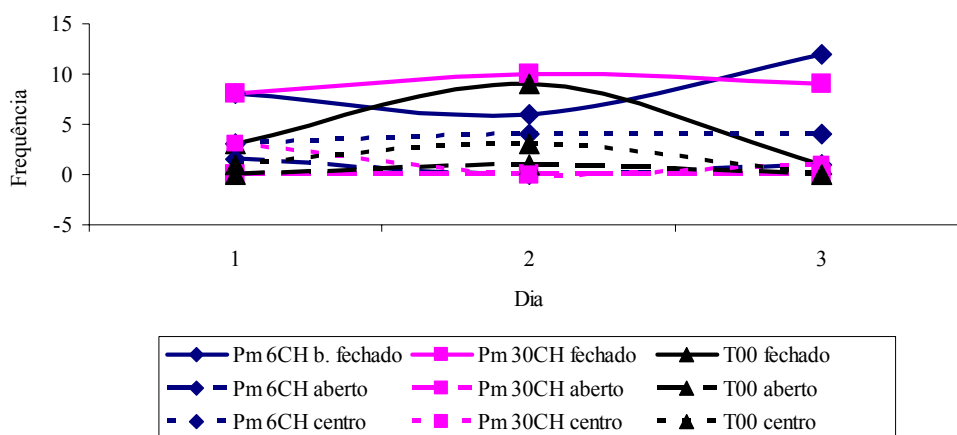


Figura 40: Avaliação da frequência de permanência no centro e nos braços fechados e abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00.

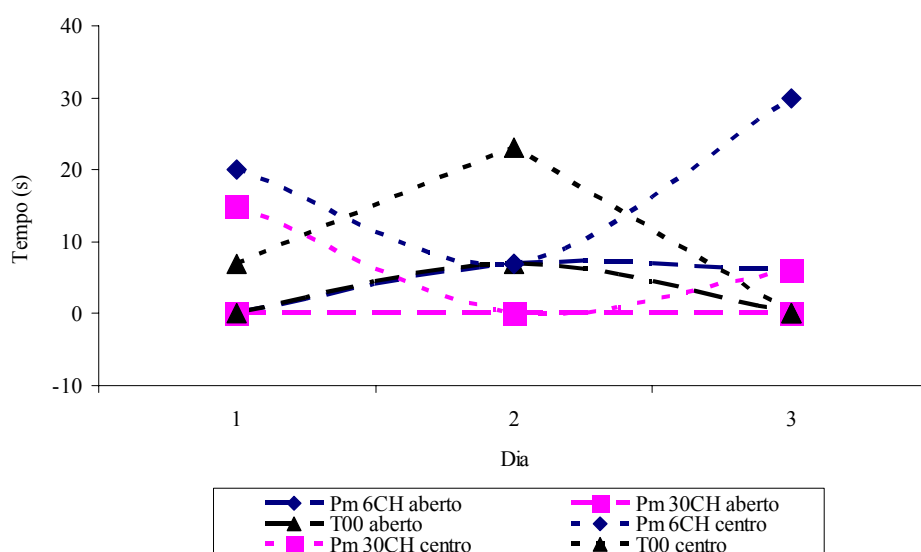


Figura 41: Avaliação do tempo de permanência no centro e nos braços abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00.

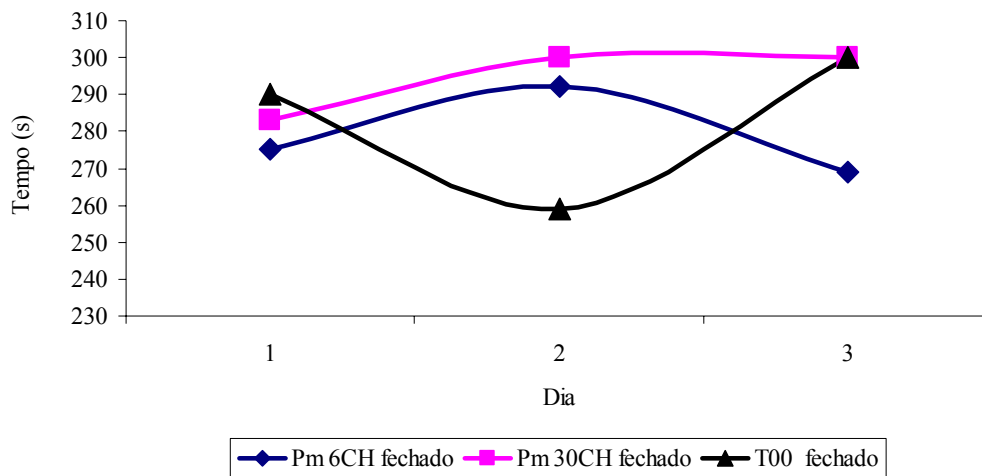


Figura 42: Avaliação do tempo de permanência nos braços fechados do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00.

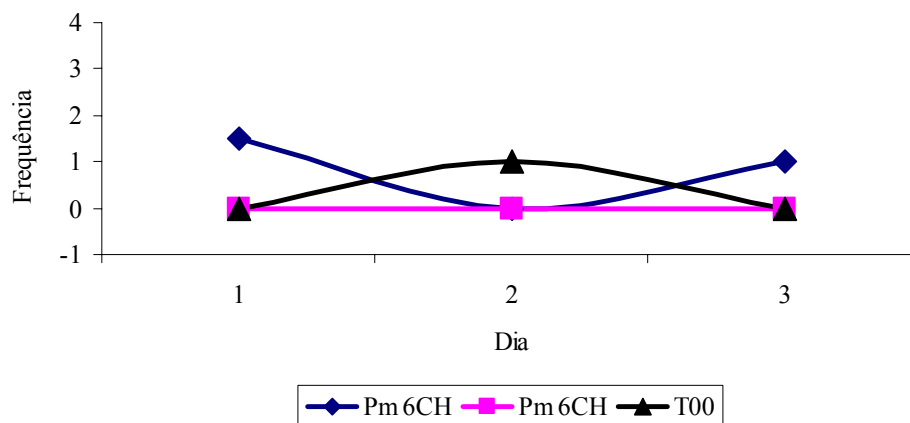


Figura 43: Avaliação do tempo de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado dos animais dos grupos UD₆ e UD₃₀ em comparação com os animais do grupo controle T00.

5 DISCUSSÃO

5.1 Intoxicação por *Palicourea marcgravii* no Rato

5.1.1 Efeitos tóxicos do extrato aquoso e da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii*

A intoxicação pelo extrato aquoso de *P. marcgravii* promoveu um quadro clínico predominante de alterações relativas ao sistema nervoso central com morte superaguda. Os ratos procuravam se manter quietos em um canto, na posição de decúbito externo-abdominal, com tremores musculares, pilo-ereção e respiração ofegante, semelhante ao que foi observado por Pacheco e Carneiro (1932). Mas, estes autores não relataram a ocorrência de excitabilidade nervosa súbita, como correr e saltar, e as crises convulsivas tônico-clônicas, conforme registrado neste experimento. Enquanto que, Górnjak (1986) relatou a ocorrência do ato de se coçar e utilizou este sinal clínico como referencial de excitabilidade, o que não foi observado em nenhum momento no presente experimento.

A sintomatologia observada nos animais intoxicados pela tintura-mãe de *P. marcgravii* diferiu da observada nos animais intoxicados pelo extrato aquoso. Não ocorreram crises convulsivas e os ratos se apresentavam em depressão nervosa, que evoluía para um estado de torpor seguido de óbito. Um animal evoluiu para o estado de coma, e manteve-se assim por mais de 24 horas até o momento da eutanásia. Além da depressão nervosa central, os animais apresentaram dispnéia com respiração rápida e profunda, tipo Kussmaul, com alteração do estado de consciência, o que pode significar estado clínico de acidose. Não foi encontrada citação desta manifestação clínica na literatura. De algum modo, a tintura-mãe, que é uma solução hidro-alcoólica, apresentou nítido efeito depressor sobre o sistema nervoso central e ausência de efeito convulsivante, mas não ocorreu maior proporção de óbitos quando comparado ao efeito do extrato aquoso. Há necessidade de estudos farmacológicos para esclarecer a influência do álcool presente na tintura-mãe, que pode ter contribuído para uma modificação da concentração das substâncias hidrossolúveis extraídas da planta ou ainda por causar efeito depressor sinérgico.

O quadro clínico de intoxicação pelo extrato aquoso e pela tintura-mãe de *P. marcgravii* nos ratos se equipara, em parte, ao dos equinos devido a sintomatologia nervosa; e difere dos bovinos, caprinos e ovinos em que predomina a insuficiência cardíaca e o exercício é um fator precipitante ou desencadeante do óbito, conforme citado por Tokarnia e colaboradores (1986; 1991; 1993).

5.1.2 Avaliação anátomo-patológica

O achado de necropsia mais constante foi a congestão hepática, que é uma alteração anátomo-patológica considerada comum nas intoxicações por plantas causadoras de morte súbita (PEIXOTO et al., 1987). Foi registrada ainda a ocorrência de edema em estômago, principalmente nos animais intoxicados pela tintura-mãe de *P. marcgravii* (em oito dentre os 10 animais), que ocorreu também no intestino delgado em todos os animais deste grupo. Este registro parece ser coerente com os achados de Pacheco e Carneiro (1936), quando referem ser as congestões e as hemorragias observadas na mucosa e sub-mucosa duodenal indícios da intoxicação por esta planta, e com Tokarnia e colaboradores (1986) que também observaram a ocorrência de edema duodenal em ovinos. Esta congestão hepática e este edema gastrointestinal podem ter origem cardiogênica.

Os animais que receberam as doses fracionadas e repetidas da tintura-mãe de *P. marcgravii* apresentaram alopecia, que talvez possa estar associada ao maior estresse sofrido por esses animais. Esse achado não foi observado nos animais que receberam as doses letais.

Todos os animais intoxicados pela tintura-mãe de *P. marcgravii* apresentaram dilatação cardíaca, de todo o órgão ou de suas cavidades atriais ou ventriculares, e em dois ratos havia congestão pulmonar. Enquanto que na intoxicação pelo extrato aquoso somente foi registrada dilatação cardíaca em dois animais. Estas alterações anátomo-patológicas são coerentes com a morte superaguda por parada cardíaca, o que está de acordo com os achados de Tokarnia e colaboradores (1986), e indicam um efeito depressor cardíaco maior da tintura-mãe.

O exame macroscópico do cérebro não revelou alterações morfológicas que pudessem indicar comprometimento compatível com a sintomatologia nervosa manifesta pelos animais intoxicados.

A ocorrência de morte superaguda dos ratos e a congestão observada microscopicamente nos diversos órgãos, como fígado, rim, pulmão e baço, evidenciam a ação bloqueadora do metabolismo celular do princípio ativo da planta. Mas este achado não é específico, e também foi observado nos animais dos grupos controles, que foram eutanasiados com o halotano, um conhecido agente inotrópico negativo que causa morte por depressão respiratória e insuficiência cardíaca (LEE & ATKINSON, 1976).

No experimento empregando o extrato aquoso foi observada a ocorrência de degeneração hidrópico-vacuolar nas células epiteliais dos túbulos contornados distais renais em seis ratos (mais de 50% dos casos) intoxicados pelo extrato aquoso, enquanto que nenhum dos animais que receberam a tintura-mãe de *P. marcgravii* apresentaram esta lesão. Esta alteração histológica é bastante característica da ação do ácido monofluoroacético, e ocorre comumente nas intoxicações por *P. marcgravii*. Peixoto e colaboradores (1987) não encontraram registro, além das plantas que possuem ácido monofluoroacético, de outra causa conhecida que possa afetar somente as células epiteliais dos túbulos contornados distais.

Neste experimento não foi possível verificar nos animais que apresentaram uma maior sobrevida a ocorrência de corpúsculos de choque, os microtrombos nos sinusóides e veias sublobulares, que justificassem a ocorrência de morte por choque cardiogênico, conforme referido por Peixoto e colaboradores (1987) em coelhos.

A administração das soluções em diferentes doses, únicas e repetidas, não evidenciou relação entre a dose administrada e a lesão anátomo-patológica ou histológica, conforme verificado por Tokarnia e colaboradores (1986) em ovinos. As lesões presentes nos animais que receberam dose única de 4g/kg não diferiram daquelas de animais que receberam dose única de 2g/kg, do mesmo modo em relação àqueles animais que receberam doses repetidas de 0,8g/kg e 0,4g/kg.

5.1.3 Ação farmacológica

No presente estudo a manifestação clínica de intoxicação foi semelhante à descrição da intoxicação por fluoroacetato em ratos, sendo de consenso entre os autores consultados que este componente seja o principal agente químico responsável pela intoxicação com a planta *P. marcgravii* (CHENOWETH et al., 1951; ECKSCHMIDT et al., 1989; GORNIK et al., 1994; de-MORAES-MOREAU et al., 1995; TOKARNIA et al., 2000). A morte superaguda dos animais pelo ácido monofluoroacético ocorre por interrupção do metabolismo aeróbico que acarreta acúmulo de grandes quantidades de citrato nos tecidos e inibição da produção de adenosina trifosfato (CHENOWETH et al., 1951 ; KREBS et al., 1994 ; GONCHAROV et al., 2005 ; JABOUR et al., 2006).

No presente estudo foi observada uma grande variação de resposta clínica nos ratos intoxicados por *P. marcgravii*, o que também é relatado com outras espécies de animais (TOKARNIA et al., 2000). Sob este aspecto, Eisier (1995) considera que a variação na resposta individual ao ácido monofluoroacético pode ser atribuída à reduzida habilidade em converter fluoroacetato em fluorocitrato e à maior habilidade em produzir defluorização do fluoroacetato, e de acordo com Goncharov e colaboradores (2005), a diferença de sensibilidade depende da taxa metabólica do organismo, especificamente do metabolismo oxidativo celular, que pode favorecer ou não a metabolização e a eliminação dos catabólitos tóxicos. A ocorrência de morte súbita nos ruminantes, em contraste com as outras espécies, pode ser atribuída a maior absorção por estas espécies de N-metiltiramina e 2-metiltetrahydro-beta-carbolina presentes na planta, o que favorece a captação do fluoroacetato nas células de metabolismo elevado como as cardíacas (KEMMERLING, 1996). Estes informes podem explicar a ocorrência de desfecho fatal quando determinados animais são submetidos a esforço físico (TOKARNIA et al., 2000).

5.1.4 Sensibilidade animal

A administração do extrato aquoso e da tintura-mãe de *P. marcgravii* por via intragástrica, conforme realizado neste experimento, por simular a forma de ocorrência da intoxicação natural, e preservar a via de absorção da planta, permite comparação entre o quadro clínico da intoxicação natural com a experimental. Este procedimento está de acordo com os trabalhos realizados por Peixoto e colaboradores (1987) e Tokarnia e colaboradores (2000) que em seus estudos sobre as plantas tóxicas utilizam a via oral para administração do macerado das folhas ou do extrato aquoso. Além disto, a utilização da via de administração intragástrica permitiu quantificar a dose exata da solução para cada quilo de peso vivo do animal, o que não foi observado no experimento realizado por Pacheco e Carneiro (1932) que embebeu o alimento com o extrato aquoso. Outras vias de administração foram empregadas em estudos farmacológicos por outros autores, como a intravenosa e a subcutânea (GÓRNIK, 1986), ou a intraperitoneal (RIBEIRO DE ASSIS et al., 2006), com o intuito de esclarecer mecanismos de ação do princípio ativo.

No presente experimento, foi confirmada a sensibilidade do rato à planta *P. marcgravii* e estabelecido que as doses entre 0,4g/kg e 4g/kg são letais nesta espécie. Não houve diferença da taxa de mortalidade entre os animais que receberam o extrato aquoso e a tintura-mãe, tanto na dose administrada de 2g/kg, com uma morte em quatro animais destes grupos, quanto na dose de 4g/kg, com a morte de todos aqueles que a receberam. As informações presentes na literatura são imprecisas no tocante à definição da dose letal em ratos, pois Pacheco e Carneiro (1932) forneceram pão embebido em extrato aquoso a dois ratos sem precisar a dose ingerida, enquanto que Górnika (1986), administrou por via oral um volume fixo de 6mL de extrato aquoso nas diluições de 1/6 e 1/10, para ratos de diferentes pesos. Comparando as respostas clínicas às doses empregadas nas diferentes espécies animais (TOKARNIA e DÖBEREINER, 1986; TOKARNIA et al., 1986; TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al., 1993) verifica-se que as doses letais para os ratos apresentam grande variação. Enquanto que, o coelho parece ser a espécie animal mais sensível à *P. marcgravii*, pois foi relatada a ocorrência de morte com dose de 0,125g/kg (PEIXOTO et al., 1987).

A grande amplitude da variação na dose letal, correspondente até 10 vezes a dose letal mínima, e o tempo de evolução para o óbito, sem correlação com a dose administrada, somente podem ser atribuídas à sensibilidade orgânica individual, considerando que neste estudo foi utilizada uma única amostra da planta. Este dado deve ser considerado ao se avaliar diferentes amostras de plantas, quando os resultados podem ser atribuídos à procedência ou à

época da coleta da planta, como tem sido aventada (PEIXOTO et al., 1987; GÓRNIAK, 1988).

A administração em doses diárias de 1/5 e 1/10 da dose letal de tintura-mãe de *P. marcgravii* permitiu confirmar a existência de efeito acumulativo, tendo em vista a ocorrência de morte em todos os animais, após quatro a cinco dias de administração destas soluções fracionadas. De forma mais discreta, um animal (R10) que recebeu o extrato aquoso manifestou resposta clínica às doses repetidas, mas sem a ocorrência de morte no período de observação experimental. A manifestação de crise convulsiva neste animal após o sétimo dia de administração do extrato aquoso contraria a afirmação de Górnjak (1988) de que esta planta não possui princípio ativo convulsivante capaz de acumular-se no organismo. Estes resultados estão de acordo com os observados em bovinos por Pacheco e Carneiro (1932) e Tokarnia e Döbereiner (1986), e em ovinos por Tokarnia e colaboradores (1986).

O emprego de doses variadas neste experimento permitiu verificar que as doses maiores tendem a produzir sinais clínicos em um período mais curto que as doses menores. Este fato foi melhor verificado com o extrato aquoso, quando se compara os dados dos animais que receberam as doses únicas de 1/5 e 1/10 da dose letal, com os dos animais que receberam a dose única letal. Entretanto, a tintura-mãe de *P. marcgravii* promoveu um período de tempo mais curto e uniforme para o aparecimento dos sintomas nas diferentes doses, o que pode significar que esta apresenta uma maior potência tóxica do que a solução em extrato aquoso.

O tempo decorrido entre a administração destas soluções por via intragástrica e o início dos sintomas foi próximo ao obtido por Tokarnia e colaboradores (1986) em ovinos e Peixoto e colaboradores (1987) em coelhos, que administraram folhas dessecadas por via oral. Este curto período de latência pode expressar a potencialidade tóxica do princípio ativo presente na planta *P. marcgravii*, mas não necessariamente corresponde à possibilidade de êxito letal, o que provavelmente está relacionado à resistência orgânica individual, pois conforme se pode verificar não houve uma relação direta entre esta latência e a ocorrência de óbito.

Neste experimento, a ocorrência de morte em ratos ocorreu entre 41 minutos a 12 horas e 56 minutos após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos de intoxicação. Esta evolução clínica demonstra a ocorrência de morte superaguda em ratos, da mesma forma como observada por Pacheco e Carneiro (1932) e Górnjak (1986) nesta espécie. A tintura-mãe de *P. marcgravii* evidenciou menor latência para a morte quando comparada com o extrato aquoso, o que pode representar maior toxidez daquela.

5.2 Estudo das Soluções Ultradiluídas e Dinamizadas

5.2.1 Emprego das soluções ultradiluídas e dinamizadas em animais intoxicados

Neste experimento, a administração das soluções ultradiluídas e dinamizadas nos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA, prévia e posterior à intoxicação pelo extrato aquoso de *P. marcgravii*, evoluiu com quadro clínico de intoxicação e desfecho letal de forma equivalente aos animais do grupo EA₁, submetidos à mesma dose do extrato aquoso (2g/kg). No entanto, foram registradas algumas diferenças entre os grupos.

As latências para aparecimento dos primeiros sinais clínicos de intoxicação, para o aparecimento de convulsões e de evolução para o óbito foram, de modo geral, mais demoradas nos animais do grupo UD₃₀EA quando comparados aos animais dos grupos UD₆EA e EA, que também foram intoxicados pelo extrato aquoso de *P. marcgravii*. Além disto, o estudo do comportamento animal apontou uma maior capacidade de atividade geral em campo aberto dos animais do grupo UD₃₀EA.

A literatura especializada considera que uma determinada substância ou um extrato de plantas possui propriedades anticonvulsivantes quando são observados experimentalmente aumento da latência para o aparecimento de crises convulsivas (PÉREZ DE ALEJO, 1996; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002), o que contribui para uma maior eliminação dos catabólitos e diminuição da taxa de mortalidade dos animais intoxicados (CHENOWETH et al., 1951; GÓRNIK et al., 1993; GÓRNIK et al., 1994). No presente estudo, todavia não se pode considerar que as soluções ultradiluídas e dinamizadas induziram a um aumento da tolerância à intoxicação pelo extrato aquoso de *P. marcgravii*, pois foi pequeno o número de animais utilizados neste estudo. Outro fator a ser considerado nos resultados deste experimento foi o manejo executado na administração das doses repetidas das soluções ultradiluídas que pode ter prejudicado a resposta orgânica e contribuído para o desfecho fatal nos animais dos grupos UD₆EA e UD₃₀EA, pois o exercício dos animais intoxicados agrava o quadro clínico e pode levar a morte (TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al., 2000).

5.2.2 Emprego de ultradiluídos em ratos sadios

O emprego das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH nos ratos dos grupos UD₆ e UD₃₀, respectivamente, não resultou no desenvolvimento de sintomas ou sinais clínicos. Os sinais clínicos observados na intoxicação com o extrato aquoso e a tintura-mãe de *P. marcgravii* não foram reproduzidos, nem tampouco foram registradas lesões anátomo-patológicas ou histológicas.

A metodologia homeopática clássica (C.P. - ASSOCIAÇÃO MÉDICA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA, 1997) utiliza o ser humano como modelo experimental, e pesquisas criteriosas realizadas evidenciam o predomínio de sintomas sensoriais em detrimento de sintomas funcionais e lesionais, que se confundem com sintomas produzidos por placebos (FISCHER & DANTAS, 2001; ADAMS et al. 2002; DOMINICI et al. 2006), isto gera críticas da comunidade científica que requer a reprodução dos dados (SHANG et al., 2005). Estes aspectos põem em cheque a metodologia homeopática de experimentação em indivíduo sadio, e apontam vieses que necessitam serem avaliados, tanto em seus aspectos quantitativos quanto qualitativos (THOMPSON, 2004).

O termo patogenesia também precisa ser revisto, pois os diversos estudos mostram que as soluções ultradiluídas não induzem a alterações funcionais ou lesionais no homem sadio, o que foi verificado neste estudo em ratos, e há confusão na literatura homeopática entre a ação tóxica da substância que lhe deu origem e os efeitos clínicos na prática médica.

A avaliação do comportamento dos ratos em campo aberto e no labirinto em cruz elevado não resultou em alterações significativas, quando comparada com o grupo controle. Estes resultados são semelhantes aos observados por Coelho e colaboradores (2006) ao realizarem experimento com a solução ultradiluída e dinamizada de *Dolichos pruriens*. Apesar destes autores apontarem a existência de efeito terapêutico com estas soluções, não obtiveram efeito patogênico. Recomendam que pesquisas que utilizarem o rato como modelo animal sejam feitas em um prazo maior do que 30 dias, o que foi feito no presente estudo; em que as administrações das soluções ultradiluídas e dinamizadas em ratos ocorreram em um período de 10 semanas, sem resultados favoráveis.

Estudos com ultradiluídos e dinamizados *in vitro* (GIORGI et al., 2005) ou em animais (MOREIRA et al., 1999, BONAMIN et al., 2001; FONTES et al., 2006; COELHO et al., 2006; QUEIROZ et al., 2006) tem evidenciados resultados favoráveis. Estes trabalhos apresentam a vantagem de descartar a ocorrência de efeito placebo, mas, por outro lado, não evitam a interferência do observador nos resultados aferidos.

Os resultados observados no presente estudo com o emprego de soluções ultradiluídas e dinamizadas podem significar que estas sejam inócuas em ratos sadios, por este possuir

grande capacidade de adaptação aos estímulos ambientais, e ainda que o princípio ativo da planta *P. marcgravii* não seja apropriado para induzir efeitos patogênicos, ou ainda que soluções ultradiluídas de um modo geral sejam incapazes de produzirem efeitos patogênicos em organismos saudáveis.

6 CONCLUSÕES

A intoxicação experimental em ratos pela administração por via intragástrica de extrato aquoso e da tintura-mãe da planta *Palicourea marcgravii*, e o emprego das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, conforme realizado neste estudo, permitem emitir as seguintes conclusões:

1. As doses de 0,4g/kg, 0,8g/kg, 2g/kg e 4g/kg podem ser letais para os ratos;
2. Há marcada variação na sensibilidade individual ao(s) princípio(s) ativo(s) da planta;
3. O quadro clínico é de evolução, em geral, superagudo;
4. O extrato aquoso produz excitabilidade nervosa com crise convulsiva;
5. A tintura-mãe apresenta efeito depressor sobre o sistema nervoso central e não determina crise convulsiva;
6. A degeneração hidrópico-vacuolar dos túbulos contornados distais dos rins caracteriza histologicamente essa intoxicação;
7. As soluções ultradiluídas e dinamizadas não produziram aumento ponderal da tolerância à intoxicação pelo extrato aquoso de *P. marcgravii*;
8. As soluções ultradiluídas e dinamizadas não alteraram o estado de saúde em ratos sadios;
9. O rato é um modelo experimental animal adequado ao estudo do efeito tóxico da planta *Palicourea marcgravii*.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, S.; AZAMBUJA, R.; BRITTO, C.; SOMMER, M. *Hura brasiliensis* – Relato da experimentação brasileira contemporânea. **Revista de Homeopatia da AMHB**, n. 4, p. 27-61, nov. 2002.
2. BARROS, J.A. Pensando o processo Saúde e doença: a que responde o modelo biomédico? **Saúde e Sociedade**, v. 11, n. 1, jan/jul. 2002.
3. BASTIDE, M. & LAGACHE, A. A communication process: a new paradigm applied to high dilutions effects on the living body. **Althernative Therapies in Health and Medicine**, v. 3, n.4, p. 35-40. 1997.
4. BELLOWS, H.P. Um novo esquema fisiológico ou sistêmico para a classificação dos efeitos medicamentosos. **Selecta Homeopathica**, v. 9, n. 2, p. 38-45, jul/dez. 2001.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Farmacopéia homeopática brasileira*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1997.
6. BUENO, V.; PACHECO-SILVA, A. Tolerância oral: uma nova perspectiva no tratamento das doenças autoimunes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.45, n. 1, p. 79-85. 1999.
7. BONAMIN, L.V. et al. Very high dilutions of dexamethasone inhibit its pharmacological effects *in vivo*. **British Homeopathic Journal**, v. 90, p. 198-203. 2001.
8. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Lei nº 10831, de 23 de dezembro de 2003. Publicado no Diário Oficial da União de 24/12/2003, seção 1, página 8. Dispõe sobre a agricultura orgânica e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em: 02 out. 2007.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz. 2007. www.fiocruz.br/sinitox. Acesso em 02 out. 2007.
10. BRAZIL, V. Contribuição ao estudo do veneno ophidico. **Revista Médica de São Paulo**, v. 4, n.21, p. 255-60, 296-300. 1901.
11. BRAZIL, V. & VELLARD, J. Imunidade antitóxica experimental por via oral e por via nasal. **Brazil-Médico**, v. 41, p. 1311-1318.1927.
12. BRIEN, S.; LEWITH, G.; BRYANT, T. Ultramolecular homeopathy has no observable clinical effects. A randomized double-blind, placebo-controlled proving trial of Belladonna 30C. **British Journal Clinical Pharmacology**, v. 56, p. 562-568. 2003.

13. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Radiation Hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. **Human & Experimental Toxicology**, v.19, p. 2-31. 2000.
14. CAROBREZ, A.P. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 203, n. 25 (supl II), p.52-8. 2003.
15. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINARIA. Resolução Nº 756, de 17 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Registro de Título de Especialista em áreas da Medicina Veterinária, no âmbito dos Conselhos Regionais de Medicina Veterinária. www.cfmv.org/portal/legislacao/resolucoes. Acessado em 02 de outubro de 2007.
16. CHENOWETH, M. B.; KANDEL, A.; JOHNSON, L. B.; BENNETT, D. R. Factors influencing fluoroacetato poisoning. Practical treatment with glycerol monoacetate. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 102, p. 31-49. 1951.
17. COELHO, C.P.; D'ALMEIDA, V.D; PEDRAZZOLLI-NETO, M.; DURAN-FILHO, C.; FLORIO, J.C.; ZINCAGLIA, L.M.C.; BONAMIN, L.V. Therapeutic and pathogenetic animal models for *Dolichos pruriens*. **Homeopathy**, v. 95, p. 36-143. 2006.
18. COELHO, E.G.; AMARAL, A.C. F.; FERREIRA, J.L.P.; dos SANTOS, A.G.; PINHEIRO, M.L.B.; SILVA, J.R.A. Calcium oxalate crystals and methyl salicylate as toxic principles of the fresh leaves from *Palicourea longiflora*, an endemic species in the Amazons state. **Toxicon**, v. 49, p. 407-409. 2007.
19. CORREA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L.E.M. Similia Similibus Curentur: revisiting historical aspects of homeopathy nine years later. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, v. 13, n. 1, 2006.
20. COSTA, R.A. **Homeopatia atualizada – Escola Brasileira**. 3ª ed. RACosta Editora: Petrópolis. 276p. 1988.
21. C.P. - Associação Médica Homeopática Brasileira (1994-1996). Protocolo de Pesquisas para revisão bibliográfica das patogenesias. **Revista de Homeopatia da APH**, vol. 62, n. 1-2, p.70-77. 1997.
22. C.P. - Associação Médica Homeopática Brasileira. **Brosimum gaudichaudii: experimentação pura**. MARIN, Matheus (organizador). Editora Organon: São Paulo. 302p. 1998.
23. DANTAS, F. Experimentação patogénica: abordagem metodológica. **Revista do Instituto Hahnemanniano do Brasil**, v. 506, n. 127, out/dez. 1986.
24. DANTAS, F.; FISHER, P.; WALACH, H.; WIELAND, F.; RASTOGI, D.P.; TEIXEIRA, H.; KOSTER, D.; JANSEN, J.P.; EIZAYAGA, J.; ALVAREZ, M.E.P.; MARIM, M.; BELON,P.; WECKX, L.L.M. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenetic trials published from 1945 to 1995. **Homeopathy**, v. 96, p. 4-16. 2007.

25. de-MORAES-MOREAU, R.L.; HARAGUCHI, M.; MORITA, H. e PALERMO-NETO, J. Chemical and biological demonstration of the monofluoroacetate in the leaves of *Palicourea marcgravii*. **Brazilian Journal of Medicine and Biol. Res.** v. 28, n.6, p. 685-692. 1995.
26. DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação de bovinos pela “erva de rato” (*Palicourea marcgravii* St. Hil.) no vale do Itapicuru. **Arquivos do Instituto de Biologia Animal**, v. 2, p. 83-91. 1959.
27. DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Palicourea grandiflora* (Rubiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.2, n. 3, p. 121-124. 1982.
28. DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Intoxicação experimental por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.3, n.3, p. 95-97. 1983.
29. DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 4, n. 3, p. 89-96. 1984.
30. DÖBEREINER, J.; GAVA, A.; CONSORTE, L. B.; TOKARNIA, C.H. Intoxicação experimental por *Mascagnia pubiflora* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 6, n. 2, p. 51-57. 1986.
31. DOMINICI, G.; BELLAVITE, P.; STANISLAO, C.; GULIA, P.; PITARI, G. Double-blind, placebo-controlled homeopathic pathogenetic trials: Symptoms collection and analysis. **Homeopathy**, v. 95, p.123-130. 2006.
32. DUNHAM, C. A dose nas experimentações. **Selecta Homeopathica**, v. 9, n 1, p. 71-87, jan/jun. 2001.
33. ECKSCHMIDT, M.; BRIZOLLA, M.; D.P. TARRAGÁ, D.P. e PALERMO-NETO, J. Is monofluoacetic acid the active neurotoxic principle in *Palicourea marcgravii* (St. Hill) leaves? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 22, p. 975-977. 1989.
34. EISIER, R. **Sodium monofluoroacetato (1080) hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review**. Patuxent Environmental Science Center. 52p. 1995.
35. ERNST, E.; PITTLER, M.H. Efficacy of homeopathic Arnica. A Systematic review of placebo-controlled clinical trials. **American Medical Association**, 1998. Downloaded from www.archsurg.com on august 22, 2007.
36. FARRINGTON, E.A. Sugestão para “uma matéria medica modelar”. **Selecta Homeopathica**, v. 9, n. 2, p. 73-89, jul/dez. 2001.

37. FICHER, P.; DANTAS, F. Homeopathic pathogenetic trials of acidum malicum and acidum ascorbicum. **The British Homoeopathic Journal**, v. 90, p. 118-125. 2001.
38. FONTES, O. L.; CHAUD, M.V.; ALVES, M.I.F.; GUTIERREZ, M.A.; FOLTRAIR, F.P.; CARVALHO, G.G.A. Estudo comparativo do efeito dinâmico de diferentes doses de *Arsenicum album* 6CH em ratos intoxicados com arsênio. **Cultura Homeopática**, n. 17, p. 6-8, out/dez. 2006.
39. GIORGI, M.S.; CARVALHO, J.C.T; PASSETI, T.A.; VALENTIM, C. Avaliação *in vitro* da ação do medicamento homeopático *Sanguinária canadensis* sobre *Streptococcus mutans*. **Cultura Homeopática**, n. 15, p. 11-14, abr/jun. 2005.
40. GONCHAROV, N.V.; JENKINS, R.D.; RACHILOV, A.S. Toxicology of fluoreacetate: a review, with possible directions for therapy research. **Journal of Applied Toxicology** (in press). Published online in Wiley Interscience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jat.1118. 2005.
41. GORNIK, S.L. *Palicourea marcgravii*: Estudo em animais de laboratório. 1986. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. USP.
42. GORNIK, S.L.; SPINOSA, H.S.; PALERMO-NETO, J. Chromatographic isolation of Caffeine from *Palicourea marcgravii*. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 542. dec. 1986.
43. GORNIK, S.L. Intoxicação por *Palicourea marcgravii*: uma abordagem experimental. 1988. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. USP.
44. GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H. S. Effects of CNS depressant drugs on acute intoxication from *Palicourea marcgravii* (St Hill) in rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 35, n. 1, p. 19-21, february. 1993.
45. GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H. S. Effects of acetamide on experimentally-induced *Palicourea marcgravii* (St Hill) poisoning in rats. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 36, n. 2, p. 101-102, april. 1994.
46. GRAEFF, F.J. Serotonina, matéria cinzenta periaquedutal e transtorno do pânico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25 (supl II), p. 42-45. 2003.
47. GRAPHPAD INSTAT version 3.01, Copyright 1992-1998 GraphPad Software Inc, San Diego California USA, www.graphpad.com.
48. HAHNEMANN, S.1755-1843. **Organon da arte de curar**. 2 ed. Ed. rev. e atu. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995. 225 p.
49. HENRIQUES, A.T.; KERBER, V.A.; MORENO, P.R.H. Alcalóides: generalidades e aspectos básicos. In: Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L.A. & Petrovick, P.R. (eds.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3ª ed. Editora Universidade/UFRGS: Porto Alegre. 2001.

50. HENSCHLER, D. The origin of hormesis: historical background and driving forces. **Human & Experimental Toxicology**, v. 25, p. 347-351. 2006.
51. JABOUR, F.F.; SEIXAS, J.N.; TOKARNIA, C.H.; BRITO, M.F. Variação da toxidez de *Arrabidea bilabiata* (Bignoniaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 171-176, jul/set. 2006.
52. JANSEN, S.; WATANABE, T.; DESSEIN, S.; SMETS, E.; ROBBRECHT, E. A comparative study of metal levels in leaves of some Al - accumulating Rubiaceae. **Annals of Botany**. v. 90, p. 657-663. 2003.
53. JONAS, W.B.; ANDERSON, R.L.; CRAWFORD, C.C; LYONS, J.S. A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 1, n. 12, 2001. www.biomedcentral.com/1472-6882/1/12.
54. KEMMERLING W. Toxicity of *Palicourea marcgravii*: combined effects of fluoroacetate, N-methyltyramine and 2-methyltetrahydro-beta-carboline. **Zeitschrift für Naturforschung**. v. 51, n. 1-2, p. 59-64, Jan-Feb 1996.
55. KREBS, H. C.; KEMMERLING, W.; HABERMEHL, G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by 19F-NMR spectroscopy. **Toxicon**, v. 32, n. 8, p. 909-913. 1994.
56. LEE, J.A; ATKINSON, R.S. **Manual de Anestesiologia**. Atheneu: Rio de Janeiro. 1073p. 1993.
57. LEWIS, G.T. ; WATKINS, A.D. ; HYLAND, M.E.; SHAW, S.; BROOMFIELD, J.A.; DOLAN, G.; HOLGATE, S.T. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomized controlled clinical trial. **British Medical Journal**, v. 324, 2002. downloaded from bmj.com on September 2007.
58. LINDE, K.; CLAUSIUS, N.; RAMIREZ, G.; MELCHART, D.; EITEL, F.; HEDGES, L.V., JONAS, W.B. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. **The Lancet**, v. 350, p. 834-843, September. 1997.
59. LUCKEY, T. D. Physiological Benefits from Low Levels of Ionizing Radiation. **Health Physics**, v. 43, n. 6, p. 771-789, december. 1982.
60. MATAQUEIRO, M.I.; D'ANGELIS, F.H.F.; de-CAROLI-NETO, A.; ROSSI, C.A.; QUEIROZ NETO, A. Comparative study of the sedative and antinoceptive effects of levopromazine, azaperone and midazolam in laboratory animals. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 56, n. 3, p. 340-345. 2004.
61. MOREIRA, H. M.; BIAGINI, M.; VASSILIEFF, I.; ALMEIDA, A.A.; KEMPINAS, W.G. Efeitos do acetato de chumbo diluído e dinamizado (preparação homeopática) no tratamento do saturnismo. **Revista de Homeopatia**, v. 64. n. 1,2,3,4. 1999.

62. OTOBONE, F.J.; SANCHES, A.C.C.; NAGAI, R.L.; MARTINS, J.V.C.; OBICI, S.; MELLO, J.C.P.; AUDI, E.A. Effects of crude extract and its semipurified constituents from Guaraná seeds (*Paullinia cupana* var. *Sorbilis* (Mart.) Lucke) on cognitive performance in Morris water maze in rats. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 48, n. 5, p. 723-728, september. 2005.
63. PACHECO, G. & CARNEIRO, V. Estudo Experimental sobre Plantas tóxicas. 1. Intoxicação dos animais pela “erva de rato da mata”. **Revista da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária**, v. 2, n. 2-3, p. 23-46.1932.
64. PEIXOTO, P.V.; TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, C.S. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, n. 4, p. 117-129. 1987.
65. PEREIRA, Z.V.; MEIRA, R.M.S.A.; AZEVEDO, A.A. Morfoanatomia foliar de *Palicourea longepedunculata* Gardiner (Rubiaceae). **Revista Árvore**, v. 27, n.6, p. 759-767. 2003.
66. PÉREZ DE ALEJO, J.L.; MIRANDA, R.; RODRIGUEZ, G. Actividad anticonvulsivante (antiepileptica) del extracto fluido de *Indigofera suffruticosa* (añil cimarron). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 1, n.1, p. 7-10.1996.
67. PINTO, L.F. Avaliação de periódicos científicos e técnicos de homeopatia no Brasil. **Revista Homeopatia Brasileira**, v.7, n.2. p. 10-13. 2001.
68. PRICE, E.C. Em que pontos as experimentações drogais desviaram-se das regras deixadas por Hahnemann no Organon, e em que pontos as regras e diretrizes de Hahnemann para a experimentação drogais diferem ou são insuficientes em relação às requeridas pelos métodos e preceitos da pesquisa científica moderna. **Selecta Homeopathica**, v. 9, n. 1, p. 39-70, jan-jun. 2001.
69. QUEIROZ, A.O.; XAVIER, S.C.C.; FARIA, K.G.; BERNARDO, R.R.; LEITÃO, T.C.A. Avaliação do bioterápico *Trypanosoma cruzi* 30DH: um estudo *in vivo*. **Cultura Homeopática**, n. 17, p. 9-13, out-dez. 2006.
70. QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M.; AGRA, M.F.; SOUZA, M.F.V.; BARBOSA-FILHO, J.M. Avaliação da atividade anticonvulsivante de plantas do Nordeste brasileiro. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.21, n. 3, p. 179-184. 2002.
71. RIBEIRO DE ASSIS, J.C.S; SUFFREDINI, I.B.; MORENO, P.R.H; YOUNG, M.C.; VARELLA, A.D.; YOUNES, R.N.; BERNARDI, M.M. Analysis of the toxic potential of *Palicourea corymbifera* (Müll. Arg.) Standl. in laboratory animals. **Research in Veterinary Science**, v. 80, p. 209-217. 2006.
72. ROYAL, G. A imagem do medicamento a partir de diferentes pontos de vista. **Selecta Homeopathica**, v. 9, n. 2, p. 46-51, jul/dez. 2001.
73. RUSSEL, B. **História do pensamento ocidental – a aventura das idéias dos pré-socráticos a Wittgenstein**. 2ª ed. Ediouro publicações: Rio de Janeiro. 463p. 2001.

74. SCHATZMAYR, H. G. A varíola, uma antiga inimiga. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 6. 2001.
75. SHANG, A.; HUWILER-MUNTENER, K. ; NARTEY, L. ; JUNI, P. ; DORIG, S.; STERNE, J.A.C.; PEWSNER, D.; EGGER, M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. www.thelancet.com, v, 366, n. 27, p. 726-732, august. 2005.
76. SOTO-BLANCO, B.; HARAGUCHI, M.; SILVA, J.A.; GÓRNIK, S.L. Intoxicação natural de caprinos e ovinos por *Palicourea marcgravii* St. Hill. (Rubiaceae). **Caatinga**, Mossoró-RN. v. 17, n. 1, p. 52-56. jan./jun. 2004.
77. SOUZA, J. P.; NOGUEIRA, G. M.; MATAQUEIRO, M. I.; QUEIROZ-NETO, A. Q. Atividade colinesterásica cerebral e comportamento de ratos após exposição perinatal ao diclorovós. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 501-508, mar-abr. 2006.
78. TAYLOR, C.M. Conspectus of the genus *Palicourea* (Rubiaceae: Psychotrieae) with the description of some new species from Ecuador and Colombia. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v. 84, n. 2, pp. 224-262. 1997.
79. TEIXEIRA, M.Z. Pesquisa básica em homeopatia: revisão bibliográfica. **Revista Homeopatia**, v. 66, n. 2, p. 5-26. 2001.
80. THOMPSON, T.D.B. Can the caged bird sing: Reflections on the application of qualitative research methods to case study design in homeopathic medicine. **BMC Medical Research Methodology**. v. 4, n. 4. 2004. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/4/4>).
81. TIMO-IARIA, C. Historia da experimentação em Medicina. In: **Investigação Científica na Área Médica**. Manole: São Paulo. p. 3-27. 2001.
82. TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea juruana* (Rubiaceae) em bovinos e coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 2, n. 1, p. 17-26. 1982.
83. TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Mascagnia aff rigida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 5, n. 4, p. 121-128. 1985.
84. TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J. Intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em bovinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 6, n. 3, p. 73-92. 1986.
85. TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 6, n. 4, p. 121-131. 1986.

86. TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; CANELLA, C.F.C. Intoxicação experimental por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 7, n. 1, p. 11-16.1987.
87. TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J. Poisonous plants affecting heart function of cattle in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 10, n. 1, 2, p. 1-10.1990.
88. TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO, P.V.; DÖBEREINER, J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 11, n. 3, 4, p. 65-70. 1991.
89. TOKARNIA, C.H.; COSTA, E.R.; BARBOSA, J.D.; ARMIÉN, A.G.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 13, n. 3,4, p. 67-72. 1993.
90. TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Aspectos clínico-patológicos complementares da intoxicação por algumas plantas tóxicas brasileiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 14, n. 4, p.111-122. 1994.
91. TOKARNIA, C.H.; GAVA, A.; BRITO, M.F.; BEZERRA, P.S.; OLIVEIRA, K.D. Intoxicação experimental em coelhos por *Mascagnia* sp (Malpighiaceae) procedente do Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, n. 2, p. 61-64. 1998.
92. TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. **Plantas tóxicas do Brasil**. Helianthus: Rio de Janeiro. 320p. 2000.
93. WATSON, L. & DALLWITZ, M.J. The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval. 1992 onwards. **Version**: 29th July 2006. <http://delta-intkey.com>.
94. ZACHARIAS, C.R. Physical research in dynamized systems. **Medical hypotheses**, 00(0) 1-4. 2001.

ANEXOS

		página	
1.	ANEXO A	Experimento medicamentoso no homem são	91
2.	ANEXO B	Preparo do extrato aquoso de <i>Palicourea marcgravii</i>	102
3.	ANEXO C	Preparo da tintura-mãe de <i>Palicourea marcgravii</i>	103
4.	ANEXO D	Farmacotécnica homeopática	104
5.	ANEXO E	Problemas decorrentes da metodologia adotada no preparo e na administração das doses e suas respectivas resoluções	106
6.	ANEXO F	Tabelas 23 a 32	108
7.	ANEXO G	Tabelas 33 a 36	120
8.	ANEXO H	Tabelas 37 a 46	122
9.	ANEXO I	Tabelas 47 a 51	132
10.	ANEXO J	Tabelas 52 a 56	135
11.	ANEXO L	Tabelas 57 a 61	142
12.	ANEXO M	Tabelas 62 a 66	147
13.	ANEXO N	Tabelas 67 a 71	152
14.	ANEXO O	Tabelas 72 a 76	157
15.	ANEXO P	Tabelas 77 a 81	162
16.	ANEXO Q	Tabelas 82 a 86	167
17.	ANEXO R	Tabelas 87 a 91	172
18.	ANEXO S	Tabelas 92 a 95	177
19.	ANEXO T	Tabelas 96 a 100	182
20.	ANEXO U	Tabelas 102 a 106	187
21.	ANEXO V	Tabelas 107 a 111	192

ANEXO A

EXPERIMENTO MEDICAMENTOSO EM HOMEM SÃO

(extraído de: HAHNEMANN, S.1755-1843. **Organon da arte de curar**. 2 ed. Ed. rev. e atu. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995. 225 p.).

- Parágrafo 105: “O segundo ponto do trabalho de um verdadeiro médico é adquirir o conhecimento dos instrumentos destinados à cura das doenças naturais, investigando o poder patogenético dos medicamentos, a fim de quando precisar curar, poder escolher dentre eles uma da relação de cujos sintomas se pode formar uma moléstia artificial, tão semelhante quanto possível à totalidade dos sintomas principais das doenças naturais que se procurar curar”.
- Parágrafo 106: “Devem-se conhecer todos os efeitos patogenéticos dos diversos medicamentos; isto é, todos os sintomas e alterações mórbidas na saúde que cada um deles é, de maneira especial, capaz de criar no indivíduo são, devem, primeiramente, ser observados, tanto quanto possível, antes de podermos esperar encontrar entre eles, e poder escolher remédios homeopáticos convenientes para a maioria dos males naturais”.
- Parágrafo 107: Se, a fim de isso determinar, administrarem-se medicamentos somente a pessoas doentes, mesmo administrados um a um, então pouco ou nada preciso se notará de seus efeitos puros, visto que as alterações peculiares no estado de saúde, a serem esperadas dos medicamentos, misturam-se com os sintomas da moléstia e raramente podem ser observadas destacadamente.
- Parágrafo 108: “Não há, portanto, nenhum outro meio pela qual seja possível determinar com precisão os efeitos peculiares dos medicamentos na saúde dos indivíduos - não há maneira certa, mais natural de atingir este objetivo, que administrar experimentalmente os diversos medicamentos, em doses moderadas, a pessoas sãs, a fim de determinar as mudanças, sintomas e sinais de sua influência que cada um, individualmente, produz na saúde física e mental; isto é, que elementos de doença podem produzir e tendem a produzir (*), visto que, como demonstramos (24-27), todo o poder curativo dos medicamentos jaz neste poder que possuem, de alterar o estado de saúde do homem, sendo revelado mediante a observação desse estado.

(*) Nenhum médico, que eu saiba, durante os últimos dois mil e quinhentos anos, pensou nesse modo tão natural, tão absolutamente necessário e o único meio genuíno de experimentar medicamentos para determinar seus efeitos puros e peculiares, perturbando a saúde do homem, a fim de aprender o estado mórbido, que cada medicamento é capaz de curar, exceto o grande e imortal Albrecht Von Haller. Só ele, além de mim, viu a necessidade disso (vide o Prefácio da Pharmacopeia Helvet., Basil, 1771, fol., p. 12): *Nempe primum incorpore sano medela tentanda est, sine peregrina ulla miscela; odoroque et sapore ejus exploratis, exigua illius dosis ingerenda et adomnes; quae inde contingunt, affectiones, quis pulsus, quo calor, quae respiratio, quatenam excretiones, attendendum. Inde ad ductum phaenomenorum, in sano obviatorum, transeas ad experimenta in corpore aegroto*", etc. Mas ninguém, nem um só médico, atentou para essa valiosa sugestão, ou seguiu-a.

- Parágrafo 109: Fui o primeiro a descobrir este caminho, que tenho seguido com uma perseverança que só pode ser devida, e mantida, por uma perfeita convicção da grande verdade, cheia de tantas bênçãos para a humanidade, a de que é somente pelo emprego homeopático dos medicamentos (*) que a cura segura dos males humanos se torna possível (**).

(*) É possível que possa haver outro método melhor, verdadeiro, de curar doenças dinâmicas (isto é, todas as doenças não estritamente cirúrgicas) além da homeopatia, bem como é impossível traçar mais de uma linha reta entre dois pontos. Os que imaginam haver outros modos de curar, além desse, não puderam apreciar os fundamentos da homeopatia, nem praticá-la com cuidado suficiente, nem puderam ler ou ver casos de curas homeopáticas corretamente realizadas; nem, por outro lado, puderam discernir a falta de base de todos os meios de tratamento alopático, ou seus maus, ou mesmo horríveis efeitos, se, com tal indiferença, se considerarem a verdadeira arte de curar como iguais aos meios danosos de tratamento, ou alegarem que os últimos são auxiliares da homeopatia, que não podem dispensar! Os meus verdadeiros seguidores, conscienciosos, os homeopatas puros, com seu tratamento vitorioso, e quase infalível, poderiam esclarecer essas pessoas.

(**) Os primeiros frutos desse trabalho, tão perfeito quanto então podia ser, registrei-os no *Fragmenta do viribus medicamentorum positivis, sive in sano corpore humano observatis*, vol. I e II, Leipzig, 1805. Os frutos mais maduros, na *Matéria Médica Pura*, vol., I e II, 3ª edição, 1883; vol. III e IV, 2ª edição, 1825; vol. 2ª edição 1826 e vol. VI 2ª, edição 1827; e na 2ª, 3ª e 4ª parte das *Doenças Crônicas*, 1828, 1830, Dresde; 2ª edição, com uma quinta parte, Düsseldorf, 1835-1839.

- Parágrafo 110: Vi, além disso, que as lesões mórbidas observadas pelos autores anteriores como resultantes de substâncias medicinais quando ingeridas por pessoas sadias, em grandes doses por engano, ou a fim de produzir a morte, nelas ou em outras pessoas, ou sob quaisquer outras circunstâncias, aproximavam-se muito de minhas observações ao experimentar as mesmas substâncias em mim próprio ou em indivíduos sãos. Esses autores dão detalhes do que tem ocorrido como histórias de envenenamentos e como prova dos efeitos perniciosos destas substâncias poderosas, principalmente para precaver os outros contra o seu uso, e em parte, também, para exaltar a sua própria habilidade, quando, com o uso dos remédios que empregaram para combater estes perigosos acidentes, retornou a saúde gradativamente; mas, também, em parte, quando as pessoas assim afetadas morreram sob o seu tratamento, a fim de procurar uma justificativa para si na natureza perigosa dessas substâncias, que chamaram venenos. Nenhum desses observadores jamais sonhou que os sintomas que registraram apenas como provas de caráter nocivo e tóxico dessas substâncias fossem revelações seguras do poder dessas drogas de extinguir pela cura, sintomas semelhantes que ocorrem em moléstias naturais, que estes seus fenômenos patológicos fossem indícios certos de sua ação curativa homeopática, e que o único meio possível de determinar seus poderes medicinais é observar as mudanças do estado de saúde que os medicamentos são capazes de produzir no organismo são; pois os poderes puros, peculiares dos medicamentos disponíveis para a cura da doença não devem ser apreendidos por especulações engenhosas apriorísticas, nem pelo cheiro, gosto ou aparência das drogas, nem por sua análise química, nem ainda pelo emprego de diversos deles de uma vez em uma mistura (receita), nas doenças; jamais se suspeitou que estas histórias de doenças medicinais algum dia viessem a permitir os primeiros rudimentos da matéria médica pura e verdadeira que desde os primeiros tempos, até hoje, consistiu apenas de falsas conjecturas e ficções da imaginação - isto é, absolutamente não existiam (*).

(*) Vide o que relatei sobre o assunto no "Exame das Fontes da Matéria Médica Ordinária", como prefácio da terceira parte da minha Matéria Médica Pura.

- Parágrafo 111: O fato de concordarem as minhas observações sobre os efeitos puros dos medicamentos, com estas mais antigas - embora registradas sem referência a seu fim terapêutico - e a concordância desses relatos com outros da mesma espécie, feitos por autores diversos, facilmente nos convencem de que as substâncias medicinais agem nas alterações mórbidas que produzem no organismo humano são de acordo com leis fixas e eternas da natureza, e em virtude delas, podem produzir sintomas de doenças positivos e dignos de confiança, cada um de acordo com seu caráter peculiar.

- Parágrafo 112: Nessas receitas mais antigas, dos efeitos freqüentemente perigosos dos medicamentos ingeridos em doses excessivamente grandes, notamos certos estados produzidos, não no início, mas próximo do fim, desses tristes acontecimentos, e que foram de natureza exatamente oposta aos que surgiram inicialmente. Estes sintomas, o oposto exato da ação primária (63), ou a ação própria dos medicamentos na força vital, são a reação da força vital do organismo, sua ação secundária (62-67), dos quais, contudo, raramente, ou quase nunca, há o menor traço das experiências feitas com doses moderadas em organismos sãos, e das doses pequenas, absolutamente não há nenhum. No processo curativo homeopático o organismo vivo reage tão-somente o necessário para restabelecer a saúde (67).

- Parágrafo 113: As únicas exceções são os medicamentos narcóticos. Visto que eles, em sua ação primária, removem, às vezes, a sensibilidade e sensação, às vezes a irritabilidade, ocorre freqüentemente que em sua ação secundária, mesmo com doses moderadas experimentais, obtém-se uma sensibilidade maior (e uma maior irritabilidade).

- Parágrafo 114: Com exceção dessas substâncias narcóticas, em experiências feitas com doses moderadas de medicamentos, em organismos sãos, observamos somente sua ação primária, isto é, os sintomas com os quais o medicamento perturba a saúde do ser humano e desenvolve nele um estado mórbido de duração maior ou menor.

- Parágrafo 115: Entre esses sintomas, ocorrem não poucos, no caso de certos medicamentos, que parcialmente, ou sob certas condições, são diretamente opostos aos outros sintomas que apareceram anterior ou posteriormente, mas que não devem, portanto, ser considerados como ação secundária verdadeira, ou simples reação da força vital, mas que somente representam o estado alternante dos diversos paroxismos da ação primária; são chamadas ações alternantes.

- Parágrafo 116: Alguns sintomas são produzidos pelos medicamentos, com maior freqüência; isto é, em muitos indivíduos, outros mais raramente, ou em poucas pessoas, alguns somente em pouquíssimos organismos sãos.

- Parágrafo 117: A esta última categoria pertencem as chamadas idiosincrasias, que significam constituições corpóreas peculiares que, embora sãs sob outros aspectos, possuem uma tendência a serem levadas a um estado mais ou menos mórbido por certas coisas que parecem não produzir impressão alguma, nem nenhuma mudança em muitos outros indivíduos.

(*) Mas esta incapacidade de produzir uma impressão em todos é apenas aparente. Pois como são necessárias duas coisas para produzirem essas, bem como outras alterações mórbidas na

saúde do homem - a saber, o poder inerente da substância influenciadora, e a capacidade da força vital (princípio vital), que anima o organismo, a ser por ela influenciada - as perturbações óbvias da saúde nas assim chamadas idiosincrasias não podem ser deixadas por conta apenas dessas constituições peculiares, devendo, também, ser atribuídas às coisas que as produzem, em que deve estar o poder de deixar as mesmas impressões em todos os organismos humanos, embora de tal forma que somente um pequeno número de constituições sadias tenham uma tendência a se deixarem levar por elas a um estado mórbido tão óbvio. Que esses agentes realmente causam essa impressão em cada organismo humano são, está demonstrado, por isso que, quando empregados como remédio, prestam serviço homeopático efetivo (**) a todos os doentes (pois sintomas mórbidos semelhantes a estes só parecem capazes de produzir nos indivíduos chamados idiosincrásicos).

(*) Algumas pessoas tendem a desmaiar com o cheiro de rosas e cair em outros estados mórbidos, às vezes perigosos, ao provarem mexilhões, caranguejos ou barbo; ao tocarem as folhas de algumas espécies de sumagre etc.

(**) Assim a Princesa Maria Porfirogneta restabeleceu a saúde de seu irmão, o Imperador Aleixo, que sofria de desmaios, borrifando-o com água de rosas, na presença de sua tia Eudoxia; e Horácio (Oper., III p. 59) viu grande vantagem no vinagre de rosas em casos de desmaios.

- Parágrafo 118: Cada medicamento apresenta ações peculiares no organismo humano, que não são produzidas exatamente da mesma maneira por qualquer outra substância medicinal de espécie diferente (*).

(*) Este fato foi também percebido pelo estimável A. V. Haller, que diz (Prefácio da sua Hist. stirp. helv.) "*Latet immensa virium diversitas in iis ipsis plantis, quarum facies externas dudum novimus, animas quasi et quodcunque caelestius habent, nondum perspeximus*".

- Parágrafo 119: Da mesma forma que cada espécie de planta difere em sua forma externa, modo de vida e crescimento, em gosto e cheiro, de qualquer outra espécie e gênero vegetal, é tão certo quanto o fato de que cada mineral e cada sal difere de todos os outros, em suas propriedades externas, bem como nas internas físicas e químicas (circunstâncias que por si só seria suficiente para distinguir um de qualquer outro), e do mesmo modo é certo que todos diferem e divergem entre si em seus efeitos patogénicos, e, conseqüentemente, nos terapêuticos (*). Cada uma dessas substâncias produz alterações na saúde dos indivíduos de forma peculiar, diferente, contudo determinada, de modo que impeça a possibilidade de confundir uma com a outra (**).

(*) Qualquer pessoa que conheça bem e possa avaliar a diferença notável dos efeitos na saúde humana de cada substância isolada dos de todas as outras, perceberá imediatamente que entre elas não pode haver, do ponto de vista médico, quaisquer medicamentos equivalentes, não pode haver sucedâneos. Somente os que não conhecem os efeitos puros, positivos dos diferentes medicamentos podem ser tão tolos a ponto de nos persuadirem que um pode servir em lugar do outro, podendo ser tão eficaz, para a mesma doença, que o outro. Assim, as crianças ignorantes confundem as coisas mais essencialmente diferentes, porque mal conhecem sua aparência externa, e menos ainda seu valor real, sua verdadeira importância e suas propriedades inerentes dessemelhantes.

(**) Se isto for a pura verdade, o que é sem dúvida, então nenhum médico que não seja destituído da razão, e que não agiria de modo contrário aos ditames de sua consciência, o único árbitro de real valor, pode usar no tratamento de doenças qualquer substância medicinal a não ser uma cujo significado verdadeiro conheça perfeitamente, isto é, cuja ação positiva sobre a saúde de indivíduos sãos experimentou com tanta exatidão, que está certo de que é capaz de produzir um estado mórbido muito semelhante que qualquer outro medicamento com o qual esteja perfeitamente familiarizado, ao apresentado pelo caso de doença que pretende curar por meio dele; pois, como demonstramos acima, nem o homem, nem a própria natureza poderosa podem efetuar uma cura rápida, perfeita e permanente, a não ser por meio de um remédio homeopático. Dai por diante, nenhum verdadeiro médico pode abster-se de fazer tal experiência, a fim de obter esse conhecimento essencial e único dos medicamentos que são indispensáveis para a cura, conhecimento esse até agora descurado pelos médicos, em todos os tempos. Em todas as épocas anteriores - a posteridade mal poderá acreditar - até agora, os médicos têm se contentado em receitar às cegas medicamento cujo valor é desconhecido, e que jamais foram experimentados em relação à sua ação dinâmica pura, muito variada e altamente importante, na saúde do homem; e, além disso, misturaram diversos desses medicamentos desconhecidos que diferiam tanto entre si, em uma única fórmula, deixando que o acaso determinasse que efeito seria produzido no paciente. É como se um louco forçasse entrada na oficina de um artesão, pegasse diversas ferramentas inteiramente diferentes, cujas finalidades desconhecesse por completo, a fim de fazer o que ele imagina ser trabalhar nas obras de arte que visse ao seu redor. Ocioso será dizer que estas seriam destruídas, ou melhor, completamente destruídas, por seus atos insensatos.

- Parágrafo 120: Portanto, os medicamentos de que dependem a vida e a morte do homem, sua saúde e doença, devem ser radical e cuidadosamente distinguidos uns dos outros, e, para esse fim, testados por meio de experiências puras e cuidadosas no organismo são, para que seus poderes e efeitos reais sejam determinados, a fim de se obter um conhecimento exato deles, e podermos evitar qualquer erro em seu emprego em doenças, pois é somente pela sua seleção correta que a maior das graças terrenas, a 'saúde do corpo e da alma, pode ser rápida e permanentemente restabelecida.
- Parágrafo 121: Ao experimentar medicamentos para determinar sua ação no corpo são, devemos ter em mente que as substâncias fortes, heróicas, como são chamadas, podem, mesmo em pequenas doses, produzir alterações na saúde até em pessoas robustas. Os de menor poder devem ser dados para estas experiências em quantidades consideravelmente maiores; a fim de observar a ação dos mais fracos, contudo, as pessoas em que se fazem as experiências devem ser livres de doenças e, além disso, delicadas, irritáveis e sensíveis.
- Parágrafo 122: Nesses experimentos, de que depende a exatidão de toda a arte médica, - assim como o bem-estar de todas as gerações futuras da humanidade, - não se devem empregar outros medicamentos senão os que se conhecem perfeitamente, e os de cuja pureza, legitimidade e energia estamos inteiramente certos.
- Parágrafo 123: Cada um desses medicamentos deve ser tomado em estado perfeitamente simples, e isento de artificios; as plantas naturais, na forma de sumo recentemente extraído, misturado com um pouco de álcool para evitar que se estraguem; substâncias vegetais exóticas, contudo, em pó, ou em tintura, preparadas com álcool quando frescas, e mais tarde misturadas com um pouco de água; sais e gomas, contudo, devem ser dissolvidos em água antes de serem tomados. Se a planta só puder ser obtida seca, e seus poderes forem naturalmente fracos, nesse caso para o experimento deve-se usar uma infusão dela, cortando a

erva em pequenos pedaços e derramando sobre estes água fervente, de modo que se extraíam suas partes medicinais; imediatamente após o seu preparo, deve ser ingerida enquanto estiver ainda quente, visto que todos os sucos vegetais e todas as infusões aquosas de ervas, sem o acréscimo de álcool, fermentam muito rapidamente e decompõem-se, perdendo, desse modo, todas as suas propriedades medicinais.

- Parágrafo 124: Para estes experimentos cada substância medicinal deve ser empregada isolada e perfeitamente pura, sem misturar-se com qualquer outra substância estranha, e sem se ingerir nada mais de natureza medicinal no mesmo dia, nem nos dias subsequentes, nem durante todo o tempo em que quisermos observar os efeitos do medicamento.

- Parágrafo 125: Durante todo o tempo do experimento, a dieta deve ser regulada rigorosamente; deve, quanto possível, ser destituída de coisas picantes, puramente nutritivas e simples, vegetais verdes (*), raízes e todas as saladas e sopas de ervas (que, mesmo quando preparadas com o maior cuidado, possuem algumas qualidades medicinais perturbadoras) devem ser evitadas. As bebidas devem ser as mais usualmente tomadas, as menos estimulantes quanto possível (**).

(*) Ervilhas verdes, feijões verdes franceses, batatas cozidas, e, em todos os casos, cenouras, são permitidos, sendo os menos medicinais dos vegetais.

(**) A pessoa que está sendo submetida ao experimento não deve estar habituada a tomar vinho, aguardente, café ou chá puro, ou deve ter se absterido durante um período considerável antes da experiência do uso dessas bebidas nocivas, algumas das quais são estimulantes, ao passo que outras são medicinais.

- Parágrafo 126: A pessoa que está provando o medicamento deve ser digna de toda a confiança e conscienciosa, durante todo o tempo da experiência deve evitar trabalho físico ou mental excessivo, qualquer forma de dissipação ou paixões perturbadoras; não deverá ter afazeres urgentes para distrair-lhe a atenção; deve devotar-se a auto-observação cuidadosa e não se perturbar enquanto estiver assim ocupada; seu organismo deve estar, no que é para si, em um bom estado de saúde; e deve possuir um mínimo de inteligência para exprimir e descrever suas sensações em termos precisos.

- Parágrafo 127: Os medicamentos devem ser experimentados tanto em pessoas do sexo masculino como nas de sexo feminino, a fim de revelarem as alterações que produzem na esfera sexual.

- Parágrafo 128: As observações mais recentes têm demonstrado que as substâncias medicinais, quando tomadas em estado bruto pelo experimentador, com o fito de experimentar seus efeitos peculiares, não apresentam a plenitude de seus poderes que jazem ocultos, o que não ocorre quando são tomadas com o mesmo objetivo grandemente diluídas, soluções essas que são potencializadas mediante trituração e agitação adequadas; por meio dessas simples manipulações, os poderes que, em seu estado bruto, jaziam ocultos, e, por assim dizer, adormecidos, desenvolvem-se e são trazidos à atividade em grau muito elevado. Desse modo, agora consideramos que é melhor investigar os poderes mesmo das substâncias julgadas fracas, e o plano que adotamos consiste em dar-se ao experimentador, em jejum, de quatro a seis glóbulos por dia, da trigésima potência de tal substância, umedecidas com um pouco de água ou dissolvidas em uma quantidade maior ou menor de água, e misturadas, prosseguindo-se durante vários dias.

- Parágrafo 129: Se os efeitos resultantes de tal dose forem apenas fracos, devem-se tomar mais uns glóbulos todos os dias, até que se tornem mais claros e fortes as alterações de saúde mais visíveis; pois nem todas as pessoas são afetadas no mesmo grau por um mesmo medicamento; ao contrário, há uma grande diversidade nisso, de maneira que, às vezes, um indivíduo aparentemente débil pode ser pouco ou nada afetado por doses moderadas de um medicamento que se sabe ser de grande poder, ao passo que é fortemente afetado por outros muito mais fracos. E, por outro lado, há pessoas muito robustas que experimentam sintomas mórbidos de grande intensidade em consequência de um medicamento aparentemente fraco, e apenas sintomas ligeiros em resultado de medicamentos mais fortes. Assim, como isto não se pode saber com antecedência, é aconselhável iniciar sempre com uma dose muito pequena da droga, e, quando convier, aumentar a dose de dia para dia.

- Parágrafo 130: Se, bem no início, a primeira dose administrativa tiver sido suficientemente forte, se ganha esta vantagem a de que o experimentador aprenda a ordem de sucessão dos sintomas e possa anotar com precisão o período em que cada um ocorreu, o que é de grande valia para se ter um conhecimento do gênio do medicamento, pois então a ordem das ações primárias, bem como a das ações alternantes, é observada de forma a mais indubitável. Mesmo uma dose assaz moderada, muitas vezes, é suficiente para o experimento, desde que o experimentador seja adotado de sensibilidade bastante delicada, e preste a devida atenção as suas sensações. A duração da ação de uma droga só pode ser determinada comparando-se diversos experimentos.

- Parágrafo 131: Se, contudo, a fim de se averiguar algo, seja necessário dar o medicamento à mesma pessoa, para experiência, durante vários dias seguidos em doses crescentes, aprendemos com isso os diversos estados mórbidos que este medicamento é capaz de produzir de modo geral, mas não descobrimos sua ordem de sucessão; e a dose subsequente, muitas vezes, elimina um ou outro dos sintomas causados pela dose anterior, ou desenvolve, em um lugar, um estado oposto; tais sintomas devem ser registrados entre parênteses para ressaltar sua ambigüidade, até que experiências subsequentes, mais puras, mostrem se não uma reação no organismo e uma ação secundária, ou uma ação alternante desse medicamento.

- Parágrafo 132: Mas quando o objetivo for, sem relação à ordem de seqüência dos fenômenos ou à ação da droga, apenas determinar os sintomas propriamente ditos, especialmente os de uma substância medicinal fraca, então o melhor é dá-la durante diversos dias seguidos, aumentando-se a dose dia a dia. Desse modo a ação de um medicamento desconhecido, mesmo que seja de natureza muito fraca, será revelada, principalmente se experimenta em pessoas sensíveis.

- Parágrafo 133: Ao experimentar qualquer sensação particular em virtude do medicamento, é útil, e mesmo necessário, a fim de determinar o caráter exato do sintoma, assumir diversas posições enquanto ela perdurar, e observar se, movendo a parte afetada, caminhando pelo quarto ou ao ar livre, levantando-se, ou deitando-se, o sintoma aumenta, diminui ou desaparece, e se torna ao tomar outra vez a posição em que primeiro se observou; se é alterado ao comer, ou beber, ou de outra maneira, ou ao falar, tossir, espirrar, ou mediante outra ação do organismo, bem como observar a que hora do dia ou da noite ocorre geralmente, de forma mais aguda, pelo que se tornará mais patente o que for mais peculiar e característico em cada sintoma.

- Parágrafo 134: Todas as influências externas, e principalmente os medicamentos, possuem a propriedade de produzir na saúde do organismo vivo uma determinada espécie de alteração

peculiar; porém, nem todos os sintomas peculiares a um medicamento aparecem em uma só pessoa, nem de uma vez, nem no mesmo experimento, sendo que alguns ocorrem em uma pessoa, ao mesmo tempo, e em outras, novamente, num segundo ou terceiro experimento; em outra pessoa aparecem alguns outros sintomas, mas de tal maneira que provavelmente alguns dos fenômenos são observados na quarta, oitava ou décima pessoa, os quais já haviam aparecido na segunda, sexta ou nona, e assim por diante; além disso, podem não repetir-se na mesma hora.

- Parágrafo 135: A totalidade dos elementos de moléstia que um medicamento é capaz de produzir só pode ser completada mediante numerosas observações em pessoas adequadas de ambos os sexos e diferentes constituições. Só podemos ter certeza de que um medicamento foi inteiramente experimentado em relação aos estados mórbidos que pode produzir - isto é, em relação a seus poderes puros de alterar a saúde do homem - quando os experimentadores posteriores pouco podem notar de novo em sua ação, e quase sempre os mesmos sintomas já observados pelos outros.

- Parágrafo 136: Embora, como já foi dito, um medicamento ao ser experimentado em pessoas sãs não pode manifestar em uma pessoa toda as alterações da saúde que é capaz de causar, só podendo fazer isso quando administrado a diversos indivíduos diferentes, que variam em constituição física e mental, ainda assim existe nele a tendência de excitar esses sintomas em todos os seres humanos (117), de acordo com lei eterna e imutável da natureza, em virtude da qual todos os seus efeitos, mesmo os que só raramente se manifestam na pessoa sã, são postos em atividades, no caso de todos os indivíduos, se lhes for administrado ao tempo em que estiverem com um estado mórbido que apresente os mesmos sintomas semelhantes: ele, então, mesmo em dose muito pequena, sendo homeopaticamente escolhido, silenciosamente produz o paciente um estado artificial muito semelhante à doença natural, que rápida e permanentemente (homeopaticamente) o liberta e cura de seu mal original.

- Nota dos tradutores: no original 110.

- Parágrafo 137: Quanto mais moderadas forem as doses de medicamento, dentro de certos limites, empregadas para tais experimentos, - desde que procuremos facilitar a observação pela escolha de uma pessoa amante da verdade, moderada, de sentimentos delicados e que possa dispensar o máximo de atenção às sensações que experimenta, mais distintamente se desenvolvem os efeitos primários, e somente os que vale a pena serem conhecidos ocorrem sem qualquer mistura de efeitos secundários, ou reações da força vital. Contudo, quando doses excessivas grandes são empregadas, ocorrem, ao mesmo tempo, não somente diversos efeitos secundários entre os sintomas, mas também os efeitos primários vêm em tal confusão, e com tal impetuosidade, que nada pode ser observado com precisão; sem ter em conta o perigo que os acompanha, o que ninguém que tenha consideração por seus semelhantes, e que olhe para o mais miserável dos indivíduos como a um irmão, julgará de maneira diferente.

- Parágrafo 138: Todos os sofrimentos, acidentes e mudanças de saúde do experimentador, durante a ação de um medicamento (desde que satisfeitas as condições acima (124-127), essenciais para uma experiência satisfatória e pura) derivam somente do medicamento, e devem ser consideradas e anotadas como pertencendo peculiarmente a ele, como sintomas desse medicamento, muito embora com grande antecedência o experimentador haja observado a ocorrência de fenômenos semelhantes em si próprio. Seu reaparecimento durante a experiência com o medicamento só vem demonstrar que esse indivíduo é, em virtude de sua constituição peculiar, especialmente predisposto a ter os sintomas nele despertados. Neste caso, o efeito do medicamento; os sintomas não surgem espontaneamente enquanto o

medicamento que tomou está exercendo influência na saúde de todo o organismo, sendo, porém, produzidos pelo medicamento.

- Parágrafo 139: Quando o médico não realiza em si próprio o experimento do medicamento, mas em outra pessoa, esta última deve anotar com precisão as sensações, sofrimentos, acidentes e mudanças de saúde que experimenta no momento de sua ocorrência, mencionando, após a ingestão da droga, o tempo em que cada sintoma surgiu, e, se perdurar por um tempo considerável, o período de sua duração. O médico revê o relatório na presença do experimentador após o término do experimentado ou, se o experimento durar muitos dias, ele o faz todos os dias, enquanto estiver tudo fresco em sua memória, a fim de inquiri-lo a respeito da natureza exata de cada uma das circunstâncias, e de anotar os detalhes mais precisos assim obtidos, ou de efetuar as alterações que o experimentador sugerir (*).

(*) Aquele que revela ao mundo médico os resultados de tais experimentos torna-se assim responsável pela integridade do experimentador e pelas suas declarações, o que é justo, pois o bem-estar da humanidade sofredora acha-se aqui em jogo.

- Parágrafo 140: Se a pessoa não puder escrever, o médico deverá ser por ela informado, cada dia, do que lhe ocorreu, e como ocorreu. Não bastante, é anotado como informação autêntica a esse respeito. Contudo, deve, principalmente, ser a narração voluntária da pessoa que faz o experimento; não deverá admitir-se nada conjectural e o menos possível respostas sugeridas pelas perguntas; tudo deve ser estabelecido com o cuidado que aconselhei acima (84-99), para a investigação dos fenômenos e para traçar o quadro das doenças naturais.

- Parágrafo 141: Mas os melhores experimentos dos efeitos puros dos medicamentos simples, na alteração da saúde humana, e das moléstias e sintomas artificiais capazes de desenvolver no indivíduo são, são os que o médico sadio, com isenção de ânimo e sensível realiza em si mesmo, com toda a cautela e cuidado aqui determinados. Ele sabe com a maior segurança as coisas que experimentou em si mesmo (*).

(*) Os experimentos feitos pelo médico em si têm para ele outras vantagens inestimáveis. Em primeiro lugar, a grande verdade de que a virtude medicinal de todas as drogas, de que depende seu poder curativo, está nas mudanças de estado de saúde que ele próprio sofreu, em virtude dos medicamentos que experimentou, e pelo estado mórbido experimentado devido aos mesmos, torna-se para ele um fato indiscutível. Além disso, mediante tais observações em si mesmo, que são dignas de nota, ele poderá compreender suas próprias sensações, seu modo de pensar, e sua disposição (o fundamento da verdadeira sabedoria) e será também treinado a ser o que todo médico deve ser, um bom observador. As observações que fazemos em terceiros não são absolutamente tão interessantes quanto as que fazemos em nós próprios. Aqueles que observam terceiros devem sempre temer que o experimentador não sentiu exatamente o que disse, ou que não descreveu suas sensações com as expressões apropriadas. Fica sempre em dúvida se foi ou não enganado, pelo até certo ponto. Esses obstáculos ao conhecimento da verdade, que não podem ser jamais inteiramente vencidos em nossas investigações dos sintomas artificiais mórbidos que ocorrem em terceiros pela ingestão de medicamentos, cessam inteiramente quando fazemos os experimentos em nós mesmos. Aquele que realiza esses experimentos em si próprio sabe com certeza o que sentiu, e cada experimento é um novo incentivo para que investigue os poderes de outros remédios. Torna-se, assim, mais e mais prático na arte de observar, de tal importância para o médico, continuando a se observar a si mesmo, em que mais pode confiar e que jamais o enganará; e isto ele fará com tanto mais cuidado quanto esses experimentos em si próprio prometem dar-lhe um conhecimento preciso do verdadeiro valor e significado dos instrumentos de cura que

ainda são de certo modo desconhecidos à nossa arte. Não se imagine que essas ligeiras indisposições causadas pela ingestão de medicamentos com o fim de experimentá-los, podem ser em si prejudiciais à saúde. A experiência tem demonstrado o contrário, que o organismo do experimentador torna-se, em virtude desses freqüentes ataques à sua saúde, ainda mais apto a repelir todas as influências externas danosas à sua constituição física e todos os agentes morbíficos nocivos naturais e artificiais, tornando-se mais rijo para resistir a tudo o que seja de caráter nocivo, por meio desses experimentos moderados realizados em sua pessoa com medicamentos. Sua saúde torna-se mais difícil a ser abalada; ele se torna mais robusto, como a experiência o tem demonstrado.

- Parágrafo 142: Para distinguir os sintomas (*) do medicamento simples empregado com fim terapêutico, dentre os da doença primitiva, especialmente as de caráter crônico que permanecem com freqüência inalteradas, é assunto que pertence à mais elevada arte do julgamento, e deve ser deixado exclusivamente para os mestres da observação.

(*) Sintomas esses que, durante todo o curso da moléstia, tenham sido observados somente muito antes, ou nunca antes, conseqüentemente doenças novas, pertencentes ao medicamento.

- Parágrafo 143: Se tivermos, assim, experimentado, no indivíduo são, um número considerável em medicamentos simples, e cuidadosa e fielmente registrado todos os elementos de doenças e sintomas que são capazes de desenvolver como produtos de doenças artificiais, então, somente, teremos uma verdadeira Matéria Médica - uma coleção de modos de ação real, pura, digna de confiança (*) de substâncias medicinais simples, um volume do livro da natureza, em que se acha registrada uma série considerável de mudanças peculiares da saúde e sintomas que determinam como pertencentes a cada um dos poderosos medicamentos, como foram revelados à atenção do observador em que a semelhança de elementos (homeopáticos) morbíferos de muitas doenças naturais a serem daqui por diante curadas por eles acham-se presentes, os quais, em suma, contêm estados mórbidos artificiais que fornecem para os estados mórbidos naturais semelhantes os únicos meios terapêuticos verdadeiros, isto é, homeopáticos, para se realizar sua cura certa e permanente.

(*) Ultimamente, tem-se adotado a prática de confiar a experimentação de medicamentos a pessoas desconhecidas e distantes, que são pagas pelo seu trabalho, sendo impressas as informações assim obtidas. Dessa maneira, o trabalho, que é de todos o mais importante, o qual deverá formar a base única e verdadeira arte de curar, e o qual requerem a maior certeza e integridade morais, infelizmente, parece-me que se torna dúbio e incerto em seus resultados, assim perdendo todo o seu valor. Os pronunciamentos falsos que remetem, e que foram tomados por verdadeiros pelos médicos homeopatas, devem, em sua aplicação, redundar em grande prejuízo para o doente.

- Parágrafo 144: Deve-se excluir, de modo rigoroso, de tal matéria médica tudo quando for conjectura, mera afirmativa ou imaginação; tudo deve ser a linguagem pura da natureza, cuidadosa e honestamente interrogada.

- Parágrafo 145: De fato, é somente mediante uma grande coleção de medicamentos conhecidos com precisão, em relação a esses seus modos puros de ação na alteração da saúde do homem, que podemos descobrir um remédio homeopático, um análogo morbífico adequado (curativo) para cada um dos estados mórbidos infinitamente numerosos existentes na natureza, para cada moléstia que aflige o mundo (*). Entretanto, e mesmo agora, graças ao caráter verdadeiro dos sintomas e à abundância dos elementos mórbidos que cada uma das

poderosas substâncias medicinais já demonstrou em sua ação no corpo são, restam apenas algumas doenças, para as quais não se pode encontrar, entre os agora experimentados quanto à sua ação pura (**), um remédio homeopático razoavelmente adequado, o qual sem muito distúrbio restabeleça a saúde de modo suave, certo e permanente - infinitamente mais certa e seguramente do que se pode conseguir mediante todas as terapêuticas gerais e especiais da velha arte médica alopática, com seus medicamentos compostos desconhecidos, que apenas alteram e agravam, sem curar, os males crônicos, e antes retardam, uma vez de curar, as doenças agudas, freqüentemente com perigo de vida.

(**) Primeiramente (há cerca de quarenta anos), eu era o único que havia tornado a experimentação dos poderes puros dos medicamentos a mais importante de minhas ocupações. Desde então, tenho sido auxiliado nisso por alguns jovens observadores, que realizaram experimentos em si próprios, e em cujas observações fiz revisões de caráter crítico. após isto, alguns outros realizaram certos trabalhos dessa espécie. Mas o que não poderemos realizar, relativamente à cura de toda a série do infinitamente vasto domínio das doenças, quando muitíssimos observadores precisos e dignos de confiança tiverem prestado os seus serviços, assim enriquecendo esta, a única e verdadeira matéria médica, mediante cuidadosas experiências em si mesmos! - A arte de curar aproximar-se-á, então em certeza, das ciências matemáticas.

(**) Vide a segunda nota do 109.

ANEXO B

PREPARO DO EXTRATO AQUOSO DE *Palicourea marcgravii*

Procedimentos*:

1. Retirada das folhas frescas da planta;
2. Disposição das folhas em ambiente interno protegido da luz e calor até ficarem secas e quebradiças;
3. Moer as folhas secas até formar um pó fino;
4. Dissolver em água e misturar bem na proporção de 10g de folhas pulverizadas para cada 100 mL de água destilada;
5. Manter em refrigerador a 6°C por 24 horas;
6. Filtrar a solução com gaze e espremer bem o soluto para melhor extração do líquido;
7. Estocar em refrigerador por até sete dias.

* Realizados por Denise Nagamatsu, Farmacêutica Responsável-Técnica pela Farmácia-Escola Dr. José Barros da Silva do Instituto Hahnemanniano do Brasil.

ANEXO C

PREPARO DA TINTURA-MÃE DE *Palicourea marcgravii*

Procedimentos*:

1. Pesagem da folhas maduras e frescas;
2. Picotamento das folhas maduras e frescas com tesoura;
3. Secagem das folhas picotadas em estufa durante 4 horas em temperatura inferior a 50°C;
4. Pesagem das folhas picotadas e secas;
5. Calculo do percentual de resíduo sólido e da umidade da planta
 - a. Resíduo sólido = $\frac{\text{Peso das folhas secas} \times 100\%}{\text{Peso das folhas maduras}} = 43\%$
 - b. Umidade = 100 - resíduo sólido = 100 - 43 = 57%
6. Determinação da alcoolatura final da solução tintura-mãe (TM):
 - a. Para umidade entre 42% e 79% : alcoolatura recomendada de 65%
7. Cálculo da Relação Droga / Insumo inerte (1/10)
 - a. Uma parte da planta seca + nove partes de álcool 70% (líquido extrator)
8. Adicionar a uma parte da planta seca 85% do volume calculado do líquido extrator;
9. Acondicionamento da solução TM em frasco de cor âmbar e envolto em papel alumínio;
10. Repouso da solução TM por 20 dias em ambiente protegido da luz e calor;
11. Homogeneização da solução TM diariamente durante 20 dias;
12. Filtrar em gaze e prensar em tecido o resíduo sólido;
13. Adicionar ao resíduo sólido de prensagem quantidade suficiente de líquido extrator e homogeneizar;
14. Filtrar mais uma vez em gaze e prensar em tecido o resíduo sólido de prensagem;
15. Completar o volume final a ser obtido com álcool 70%;
16. Avaliar a alcoolatura resultante (65%)
17. Armazenar a solução TM em vidro âmbar.

* Realizados por Denise Nagamatsu, Farmacêutica Responsável-Técnica pela Farmácia-Escola Dr. José Barros da Silva do Instituto Hahnemanniano do Brasil.

ANEXO D

FARMACOTÉCNICA HOMEOPÁTICA

Os medicamentos homeopáticos ou formas farmacêuticas homeopáticas são obtidos por meio de processos farmacotécnicos especiais, denominados de diluições e dinamizações, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou o Manual de Normas Técnicas da Farmácia Homeopática. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos (RESOLUÇÃO RCD N° 26 de 30 de março de 2007) e as normas para estudos de estabilidades dos medicamentos dinamizados (DOU n. 71 de 13 de abril de 2007).

A dinamização (Dinamis = gr. Força) da solução se obtém por processos de golpear o frasco com a diluição medicamentosa (solução hidro-alcoólica e a droga) sob um anteparo semi-rígido, em movimentos verticais e constantes. Sendo que o volume ocupado pela solução a ser dinamizada deve ocupar no mínimo 1/2 (metade) e no máximo 2/3 (dois terços) do volume total do frasco utilizado na preparação para permitir um turbilhamento dentro do frasco. Este processo de agitação vigorosa e ritimada da solução se denomina de sucussão. O medicamento homeopático é então preparado por meio de diluições e sucussões sucessivas, o que se denomina então de dinamização. O processo de dinamização tem por objetivo despertar o poder medicamentoso latente das substâncias brutas através de vibração e choque entre as moléculas.

As formas farmacêuticas homeopáticas se obtêm a partir do insumo ativo e do insumo inerte. A fonte do medicamento se denomina de insumo ativo, que é o ponto de partida para a preparação das dinamizações, e que podem ter origem nos reinos vegetal, animal e mineral. Enquanto se denomina de insumo inerte o veículo ou excipiente das formas farmacêuticas, que é uma substância complementar de qualquer natureza, desprovida de propriedades farmacodinâmicas ou terapêuticas. O principal insumo inerte empregado é o álcool.

As formas farmacêuticas podem ser básicas ou derivadas. As básicas são preparações iniciais e constituem ponto de partida para as dinamizações. Por exemplo, tem-se a tintura mãe e o extrato aquoso. As derivadas são obtidas a partir das formas farmacêuticas básicas, e seguem métodos de preparo variados. As regras de preparo são definidas conforme as características físico-químicas das substâncias e estão descritas nas farmacopéias homeopáticas.

O método de preparo hahnemanniano segue a escala de diluição centesimal, em as diluições são feitas na proporção de 1:100, ou seja, 1 parte da potência medicamentosa imediatamente inferior que se está preparando mais 99 partes do veículo. O símbolo empregado é o CH.

Exemplo: *Palicourea marcgravii* 6CH, significa que foi preparada a partir de uma parte de *Palicourea marcgravii* 5CH em 99 partes de veículo hidroalcoólico e depois passou por um total de 100 sucussões (Figura 1).

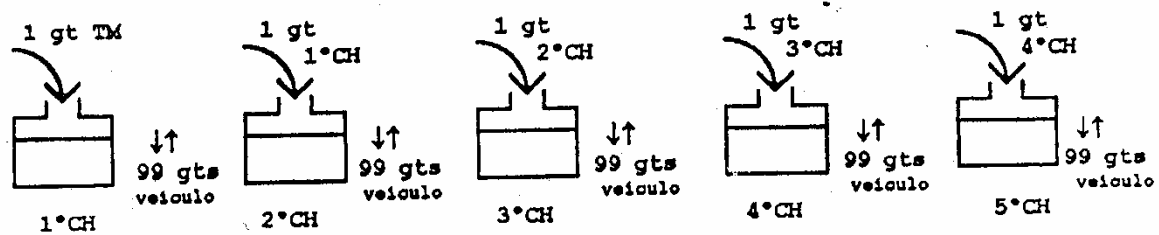


Figura 1: Processo farmacotécnico homeopático para obtenção de substâncias diluídas e dinamizadas.

ANEXO E

PROBLEMAS DECORRENTES DA METODOLOGIA ADOTADA NO PREPARO E NA ADMINISTRAÇÃO DAS DOSES E SUAS RESPECTIVAS RESOLUÇÕES

No preparo do extrato aquoso da planta *Palicourea marcgravii* a proporção empregada de 1:10, em que uma parte das folhas dessecadas naturalmente e pulverizadas foi dissolvida em 10 partes de água de torneira filtrada, ultrapassou o limite de solubilidade do soluto resultando em uma solução inicial com um elevado teor de sedimentos. A filtração desta solução, após 24 horas de repouso em geladeira, teve que ser seguida por uma compressão manual para extração aquosa máxima. O extrato aquoso final resultou em uma solução que corresponde a uma concentração equivalente a 100mg do peso da folha da planta dessecada em cada 1mL da solução. Nesta concentração, o volume líquido empregado correspondente à dose de 4g/kg foi elevado, considerando-se a capacidade gástrica em torno de 6mL do rato adulto. Os animais de número R5, R6 (Grupo EA) e R12 (Grupo controle T0) apresentaram regurgitação durante a infusão do volume da solução correspondente a esta dose, e apresentaram comportamento apático imediatamente após, não ocorrendo ingestão de ração e água neste dia. As doses menores que 4g/kg empregadas foram administradas com facilidade, sem a manifestação de desconforto pelos animais, tendo os do grupo controle ingerido água e ração regularmente durante o período experimental.

A administração intragástrica do extrato aquoso de *P. marcgravii*, por meio de sondagem esofágica, mostrou-se eficaz por garantir exatidão do volume a ser absorvido em relação ao peso do animal. Em um estudo piloto pré-experimental realizado, em que o extrato aquoso de *P. marcgravii* foi oferecido aos ratos diluído na água de bebida, verificou-se que a maioria dos animais após reconhecimento da presença da substância na água se abstiveram de sua ingestão e ainda reduziram a ingestão de ração por um período maior do que 10 dias, o que resultou em uma considerável perda de peso corpóreo. Nestas condições, ficou impraticável a administração da solução na água de bebida devido à imprecisão da dosagem diária absorvida e a respectiva correspondência de ação.

O emprego da sonda uretral, da marca Provar[®], na realização de sondagem esofágica no rato, mostrou-se adequada quando se contém o animal com firmeza pelo dorso e mantendo a cabeça e o pescoço alinhados, sendo possível repetir o procedimento diariamente sem provocar traumas físicos nos animais. A sondagem esofágica diária nos animais R10 (Grupo EA) e R14 (Grupo controle T0) resultou em atitudes defensivas por parte destes, como tentativas de fuga, mordidas e evitação, que dificultavam a contenção e a administração das soluções.

As soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, e a solução hidro-alcoólica, foram diluídas em água de bebida filtrada, na proporção 1:1, para diminuir a alcoolatura original destas de 30% para 15%, no momento da utilização. Após contenção adequada, o volume de 2mL destas soluções foi administrado diretamente na cavidade oral de cada animal, empregando-se uma seringa descartável, para se garantir a posologia preconizada. De forma análoga, o extrato aquoso de *P. marcgravii* em dose única, no volume preconizado, foi administrado por meio de sonda esofágica. Estudos pré-experimentais em que se testou o uso de conta-gotas para administração das soluções farmacológicas, por via oral, evidenciaram comportamento aprendido pelos ratos, no qual estes contraíam os lábios e moviam a cabeça refugando as soluções, o que impedia um controle eficaz da dose administrada. O emprego de seringas descartáveis e sondas esofágicas adaptadas proporcionaram administrações das soluções experimentais de forma adequada.

As doses diárias das soluções ultradiluídas e dinamizadas *Palicourea marcgravii* 6CH e *Palicourea marcgravii* 30CH, e a solução hidro-alcoólica a 15%, foram administradas três vezes ao dia, nos horários compreendidos entre 7h e 9h, entre 11:30h e 12:30h, e entre 17h e 18h. Inicialmente, os animais apresentavam-se defensivos, mas a partir do segundo dia de tratamento apresentaram-se dóceis ao manejo.

ANEXO F

Tabela 23: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R1 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (mL)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R1	2	90	1,8	25/06 às 9h40	±45	26/06 às 10h00	26/06 às 10h10
Parâmetros clínicos							
Horário das observações	25/06 às 9h20	25/06 às 10h35	25/06 às 10h45	25/06 às 11h15	25/06 às 14h00	26/06 às 9h37	
Apetite	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção	Ausente	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Hipotermia	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (score)	0	1	2	2	2	1	
Convulsão (score)	0	3	3	3	3	0	
Duração das crises convulsivas (segundos)	0	±30	±72	±63	±95	0	
Observações	Após o 4º episódio convulsivo permaneceu parado em um canto, com o corpo encolhido, em pilo-ereção, não ingerindo ração e água, até o momento da eutanásia.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto e de coloração escura.						

ANEXO F

Tabela 24: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R2 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (mL)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R2	2	115	2,3	25/06 às 09h50	±35	25/06 às 11h40	25/06 às 12h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		25/06 às 9h43		25/06 às 10h30		25/06 às 10h45	25/06 às 11h15
Apetite		Presente		Ausente		Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente		Ausente		Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente		Intensa		Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente		Presente		Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente		Presente		Presente	Presente
Hipotermia		Ausente		Presente		Presente	Presente
Prurido		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular		Ofegante		Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0		1		2	2
Convulsão (escore)		0		3		3	3
Duração das crises convulsivas (segundos)		0		±30		±72	±63
Observações	Apresentou fuga durante contenção para a administração intragástrica do extrato aquoso.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto, átrios leve a moderadamente dilatados, tentório cerebelar levemente congesto.						

ANEXO F

Tabela 25: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R3 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R3	2	115	2,3	26/06 às 08h42	±15	27/06 às 10h43	27/06 às 11h15
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		26/06 às 8h18		26/06 às 09h00		26/06 às 11h15	27/06 às 07h15
Apetite		Presente		Ausente		Ausente	Ausente
Atividade motora		Ativo		Agitado		Parado	Parado
Pilo-ereção		Ausente		Intensa		Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Tremores musculares		Ausente		Presente		Presente	Ausente
Hipotermia		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Prurido		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular		Ofegante		Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0		1		1	1
Convulsão (escore)		0		0		0	0
Duração das crises convulsivas (segundos)		0		0		0	0
Observações	Atividade motora exacerbada logo após a administração da solução intragástrica, correndo dentro da gaiola durante alguns segundos, sem culminar em crise convulsiva. Depois de transcorridas duas horas e 27 minutos (às 11h15) o animal se encontrava prostrado e hiporresponsivo, imobilizado em um canto da gaiola, em pilo-ereção, sem ingerir ração e água.						
Achados de necropsia	Fígado com áreas claras e escuras, estômago com dilatação em dois terços anteriores.						

ANEXO F

Tabela 26: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R4 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R4	2	124	2,48	26/06 às 08h46	±35	27/06 às 11h07	27/06 às 11h38
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		26/06 às 8h25		26/06 às 09h45		26/06 às 18h00	27/06 às 07h30
Apetite		Presente		Ausente		Ausente	Ausente
Atividade motora		Ativo		Agitado		Parado	Parado
Pilo-ereção		Ausente		Intensa		Intensa	Discreta
Cianose de extremidades		Ausente		Presente		Ausente	Ausente
Tremores musculares		Ausente		Presente		Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente		Presente		Presente	Ausente
Prurido		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular		Ofegante		Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0		2		1	1
Convulsão (escore)		0		3		0	0
Duração das crises convulsivas (segundos)		0		±42		0	0
Observações	Após a crise convulsiva única manteve-se imobilizado, em pilo-ereção, sem ingerir água ou ração.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto.						

ANEXO F

Tabela 27: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R5 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R5	4	135	5,40	27/06 às 09h12	±45	27/06 às 14h06	27/06 às 14h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		27/06 às 7h15	27/06 às 09h51	27/06 às 09h56	27/06 às 11h12	27/06 às 14h00	
Apetite		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Ativo	Parado	Agitado	Parado	Parado	Parado
Pilo-ereção		Ausente	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Hipotermia		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	2	2	3	3	3
Convulsão (escore)		0	3	3	3	0	0
Duração das crises convulsivas (segundos)		0	±43	±87	±50	0	0
Observações	2ª crise convulsiva precedida de hiperatividade motora, correndo em círculos por alguns segundos. Após esta crise ficou imobilizado, dispnéico, encolhido e em pilo-ereção. Emitiu gemido antes da 3ª crise convulsiva, seguida por intensa prostração e bradipnéia, frialdade corpórea, até o momento da morte.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto.						

ANEXO F

Tabela 28: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R6 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R6	4	120	4,8	27/06 às 09h05	±25	27/06 às 22h25	27/06 às 22h32
Parâmetros clínicos							
Horário das observações	27/06 às 7h30		27/06 às 09h43		27/06 às 10h00		27/06 às 11h12
Apetite	Presente		Ausente		Ausente		Ausente
Atividade motora	Ativo		Parado		Agitado		Parado
Pilo-ereção	Ausente		Intensa		Intensa		Intensa
Cianose de extremidades	Ausente		Presente		Presente		Presente
Tremores musculares	Ausente		Presente		Presente		Presente
Hipotermia	Ausente		Presente		Presente		Presente
Prurido	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente
Tipo de respiração	Regular		Ofegante		Ofegante		Ofegante
Depressão nervosa (score)	0		2		3		3
Convulsão (score)	0		2		3		3
Duração das crises convulsivas (segundos)	0		±73		±92		±81
Observações	Após as crises convulsivas apresentou hiperestesia reflexa e tremores musculares, pilo-ereção, e respiração ofegante. Não apresentou ingestão de água e ração.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto.						

ANEXO F

Tabela 29: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R7 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (mL)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R7	1/5 de 4	160	1,28 (1/5 de 6,40)	27/06 às 15h40	±170	28/06 às 03h40	28/06 às 06h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações	27/06 às 15h00		27/06 às 18h35		28/06 às 00h05		28/06 às 03h00
Apetite	Presente		Ausente		Ausente		Ausente
Atividade motora	Ativo		Parado		Parado		Parado
Pilo-ereção	Ausente		Intensa		Intensa		Intensa
Cianose de extremidades	Ausente		Presente		Presente		Presente
Tremores musculares	Ausente		Presente		Presente		Presente
Hipotermia	Ausente		Presente		Presente		Presente
Prurido	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente
Tipo de respiração	Regular		Ofegante		Ofegante		Ofegante
Depressão nervosa (score)	0		1		2		2
Convulsão (score)	0		2		2		0
Duração das crises convulsivas (segundos)	0		±30		±92		0
Observações	Após administração da primeira dose fracionada (1/5 de 4g/kg), apresentou duas crises convulsivas seguidas por imobilidade, pilo-ereção, respiração ofegante). Mantido por duas horas e 50 minutos sob refrigeração do óbito até a necropsia.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto.						

ANEXO F

Tabela 30: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R8 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R8	1/5 de 4	125	1,00 (1/5 de 5,00)	27/06 às 15h43	±145	28/06 às 02h30	28/06 às 06h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		27/06 às 15h30		28/06 às 00h50		28/06 às 02h25	
Apetite		Presente		Ausente		Ausente	
Atividade motora		Ativo		Parado		Parado	
Pilo-ereção		Ausente		Intensa		Intensa	
Cianose de extremidades		Ausente		Presente		Presente	
Tremores musculares		Ausente		Presente		Presente	
Hipotermia		Ausente		Presente		Presente	
Prurido		Ausente		Ausente		Ausente	
Tipo de respiração		Regular		Ofegante		Ofegante	
Depressão nervosa (score)		0		1		2	
Convulsão (score)		0		2		2	
Duração das crises convulsivas (segundos)		0		0		0	
Observações	Após as crises convulsivas apresentou hiperestesia reflexa, assustando-se e gemendo quando tocado.						
Achados de necropsia	Fígado de aspecto congesto, estômago edemaciado em terço anterior.						

ANEXO F

Tabela 31: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R9 do grupo EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R9	1/10 de 4	146	0,584 (1/10 de 5,841)	27/06 às 15h45	±150	27/06 às 22h55	27/06 às 23h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		27/06 às 15h00	27/06 às 18h05	27/06 às 18h25	27/06 às 18h32	27/06 às 22h50	
Apetite		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Atividade motora		Ativo	Parado	Parado	Parado	Parado	
Pilo-ereção		Ausente	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa	
Cianose de extremidades		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	
Tremores musculares		Ausente	Presentes	Presentes	Presentes	Presentes	
Hipotermia		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (score)		0	1	2	1	2	
Convulsão (score)		0	2	1	1	2	
Duração das crises convulsivas (segundos)		0					
Observações	Animal hiper-reativo, com crises convulsivas tônico-clônicas, sem perda da consciência, ocorridas após estimulação, seguidas por tremores musculares, movimentos oscilatórios do corpo, e decúbito ventral.						
Achados de necropsia	Fígado congesto e estômago de parede edemaciada.						

ANEXO F

Tabela 32: Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R10 do grupo EA (continua).

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)/dia	Início do Experimento	Início dos sintomas (horas)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia				
R10	1/10 de 4	129	0,516 (1/10 de 5,16)	27/06 às 15h50	± 24 horas	07/07 às 11h10	07/07 às 11h30				
Parâmetros clínicos											
Horário das Observações	27/06 às 15h50	28/06 às 16h00	29/06 às 14h10	30/06 às 07h15	01/07 às 08h10	02/07 às 09h00	03/07 às 09h00	04/07 às 07h30	05/07 às 11h45	06/07 às 07h30	07/07 às 11h00
Apetite	Presente	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Atividade motora	Ativo	Parado	Parado	Parado	Parado	Parado	Agitado	Parado	Parado	Parado	Parado
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Discreta	Discreta	Discreta	Intensa	Discreta	Discreta	Discreta
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
Duração das crises convulsivas (segundos)	0	0	0	0	0	0	25 / 90	0	0	0	0

ANEXO F

Tabela 32: Continuação.

Dia	Horas do tratamento	Evolução do quadro clínico
27/06	15h50	1ª dose dada sem dificuldade. Animal não apresentou qualquer reação adversa.
28/06	16h00	Animal responde aos estímulos, fica quieto em um canto.
29/06	14h10	Está responsivo aos estímulos, mas fica quieto em um canto quando se abre a caixa. Comeu pouca ração.
30/06	07h15	Esta com melhor aspecto, reagindo mais. Comeu pouca ração e bebeu pouca água.
01/07	08h10	Animal não aceita a sondagem, luta tentando se esquivar. Comeu pouca ração e bebeu pouca água. Apresenta pilo-ereção. Atento sempre que observado durante o dia e a noite.
02/07	09h00	Animal reluta em ser sondado, tentando morder a sonda. Apresenta imobilidade, encolhido em um canto, em pilo-ereção, respiração normal, responde as estimulações, mas não foge ao contato. Comeu pouca ração e bebeu pouca água.
03/07	09h00	Reluta na hora da sondagem. Sempre que observado está acordado, atento a movimentação. Comeu pouca ração e bebeu pouca água. As 11h50 apresentou hiperatividade motora seguida por crises convulsivas.
	Descrição das crises convulsivas	<p>1. Às 11h50, sem qualquer estímulo externo, começou a correr alucinadamente dentro da gaiola, por aproximadamente 15 segundos, parando após com a respiração acelerada, olhar atento, e a pelagem bastante arrepiada. Após cinco minutos voltou a correr alucinadamente, pulando para fora da caixa, e após breve corrida apresentou espasmos tônico-clônicos com perda de consciência (Escore 2), e com duração de \pm 25 segundos. Colocado de volta à gaiola se manteve em pilo-ereção, alerta e prostrado.</p> <p>2. Às 12h03 apresentou retorno do quadro de agitação, correndo e novamente pulando para fora da gaiola, saindo correndo e logo apresentando espasmos tônico-clônicos intensos das extremidades, com perda da consciência (escore 2), e duração aproximada de 90 segundos. Não ocorreu vocalização. Após a crise o animal ficou prostrado, com a musculatura relaxada, em hipotermia, extremidades cianóticas, olhar fixo e orelhas eretas, pelos arrepiados e respiração ofegante, ampla e profunda (inspiração em dois tempos, entrecortada), com \pm 60mpm. Permaneceu prostrado até as 12h42, quando se moveu com dificuldades, sem tônus nos posteriores, arrastando-os, buscando um canto da gaiola. As 12h45 a respiração já se encontrava mais curta e rápida, com \pm140 de frequência respiratória. Às 13h40min, apresentou nível de consciência restabelecida, respondendo aos estímulos de forma assustadiça. Posteriormente, manteve-se quieto em um canto com tremores musculares, pilo-ereção e o corpo encolhido como um ouriço.</p>

ANEXO F

Tabela 32: Continuação.

Dia	Horas do tratamento	Evolução do quadro clínico
04/07	07h30	Bom estado clínico, responsivo. Relutou com a contenção para sondagem esofágica. Manteve-se sem alterações clínicas ao longo do dia e da noite, exceto um estado de emagrecimento, adinamia e pelagem arrepiada. Ausência de crises convulsivas.
05/07	11h45	Quadro clínico inalterado, exceto um estado de emagrecimento, adinamia e pelagem arrepiada. Comeu pouca ração e bebeu pouca água. Dormiu durante o dia sem transtornos. A sondagem esofágica ocorreu sem problemas.
06/07	07h30	Animal ativo e responsivo, alimentando-se pouco. A pelagem permanece discretamente arrepiada. Última dose da solução administrada sem dificuldades.
07/07	11h00	Condição clínica inalterada. A pelagem permanece discretamente arrepiada. Registrado o peso (133 g), e realizada a eutanásia seguida pela necropsia.
	Achados de necropsia	Fígado congesto e distendido, intestino grosso acinzentado, e o coração dilatado.

ANEXO G

Tabela 33: Estudo dos efeitos da água de bebida filtrada no animal R11 do grupo controle T0.

Animal	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R11	150	3,0	25/06 às 9h30	26/06 às 9h43	26/06 às 10h00
Observações	Animal comeu o equivalente a 2g de ração e bebeu em torno de 20ml de água. Sem alterações clínicas e comportamentais durante o período experimental.				
Achados de necropsia	Ausentes				

Tabela 34: Estudo dos efeitos da água de bebida filtrada no animal R12 do grupo controle T0.

Animal	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R12	141	5,64	27/06 às 9h18	28/06 às 15h00	28/06 às 15h15
Observações	Sem alterações clínicas e comportamentais, exceto a não ingestão de água e ração, durante o período experimental.				
Achados de necropsia	Ausentes, exceto o escavamento abdominal.				

ANEXO G

Tabela 35: Estudo dos efeitos da água de bebida filtrada no animal R13 do grupo controle T0.

Animal	Peso (gramas)	Volume correspondente a 1/5 da dose (ml)	Dia e hora do início do experimento	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R13	115	0,92	27/06 às 16h49	28/06 às 15h15	28/06 às 15h27
Observações	Sem alterações clínicas e comportamentais, exceto a não ingestão de água e ração, durante o período experimental.				
Achados de necropsia	Ausentes, exceto o escavamento abdominal.				

Tabela 36: Estudo dos efeitos da água de bebida filtrada no animal R14 do grupo controle T0.

Animal	Peso (gramas)	Volume correspondente a 1/10 da dose (ml)	Dia e hora do início do experimento	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R14	135	0,54	27/06 às 16h03	07/07 às 10h30	07/07 às 10h43
Observações	Não se alimentou no primeiro dia. Refugava a contenção para sondagem esofágica. Sem alterações clínicas durante o período experimental. Peso de 147g no momento da eutanásia.				
Achados de necropsia	Ausentes				

ANEXO H

Tabela 37: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R30 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia	
R30	2	157	3,14	16/07 às 9h09	±11 minutos	16/07 às 12h02	16/07 às 12h07	
Parâmetros clínicos								
Horário das observações		16/07 às 9h00	16/07 às 9h20	16/07 às 9h30	16/07 às 9h42	16/07 às 10h14	16/07 às 11h14	16/07 às 11h44
Apetite		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Discreta	Discreta	Discreta	Discreta	Discreta
Cianose de extremidades		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Normal	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	1	1	2	2	2	3
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0	0
Observações	Ocorreu falsa via na sondagem esofágica. Presença de gemidos expiratórios (às 9h20 e às 10h14).							
Achados de necropsia	Fígado congesto, terço posterior do estômago dilatado e congesto, duodeno congesto e edemaciado, átrio direito dilatado.							

ANEXO H

Tabela 38: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R31 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia		
R31	2	155	3,10	16/07 às 9h27	12	17/07 às 11h27	17/07 às 11h35		
Parâmetros clínicos									
Horário das observações	16/07 às 9h11	16/07 às 9h43	16/07 às 10h17	16/07 às 11h17	16/07 às 12h17	16/07 às 15h50	16/07 às 18h08	17/07 às 11h00	
Apetite	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Atividade motora	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Pilo-ereção	Ausente	discreta	Discreta	intensa	Intensa	Intensa	Intensa	intensa	
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Hipotermia	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (escore)	0	1	1	2	2	2	2	2	
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Observações	Move-se somente quando estimulado, com incoordenação motora. Pêlos da região posterior umedecidos. Observado durante toda a madrugada do dia 17/07, tendo se mantido quieto, porém responsivo com pouca mobilidade, encolhido e com pilo-ereção.								
Achados de necropsia	Fígado congesto, átrio dilatado, metade posterior do estômago congesto e dilatado, edema no duodeno.								

ANEXO H

Tabela 39: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R32 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia	
R32	2	160	3,20	16/07 às 10h24	±15	17/07 às 11h27	17/07 às 11h57	
Parâmetros clínicos								
Horário das observações	16/07 às 10h00	16/07 às 10h44	16/07 às 11h14	16/07 às 11h44	16/07 às 12h50	16/07 às 15h07	16/07 às 18h16	17/07 às 11h08
Apetite	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção	Ausente	Discreta	Discreta	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente-	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Normal	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)	0	1	1	1	1	1	3	2
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Incoordenação motora às 10h44. Presença de sialorréia e dispnéia expiratória as 18h16. Manteve-se quieta, encolhida em um canto, em pilo-ereção, responsiva, durante a madrugada ate na manhã do dia seguinte.							
Achados de necropsia	Fígado, pulmão e terço posterior do estômago congestos, edema no jejuno, átrios dilatados.							

ANEXO H

Tabela 40: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R33 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e Hora da administração		Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia	
R33	2	147	2,94	16/07 às 10h29		±15	17/07 às 16h40	17/07 às 16h45	
Parâmetros clínicos									
Horário das observações		16/07 às 10h13	16/07 às 10h44	16/07 às 11h14	16/07 às 11h44	16/07 às 12h15	16/07 às 15h00	16/07 às 18h20	17/07 às 16h00
Apetite		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Discreta	Discreta	Discreta	Discreta	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Normal	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	1	2	2	2	3	3	3
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Incoordenação motora logo após administração da solução. Desde as 15h00, do dia 16/07, apresentou-se em estado comatoso, inconsciente, com reflexos abolidos, ausência de tônus muscular, em incontinência urinaria, pilo-ereção, hipotermia e respiração ofegante. Presença de estertores pulmonares, secreção nasal e estado comatoso até o momento da eutanásia que foi prorrogada.								
Achados de necropsia	Fígado e pulmão congestos, estômago dilatado com edema no terço posterior, edema em duodeno e jejuno, átrios dilatados.								

ANEXO H

Tabela 41: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R34 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R34	4	190	7,60	16/07 às 10h53	±14	16/07 às 11h45	16/07 às 11h48
Parâmetros clínicos							
Horário das observações			16/07 às 10h16			16/07 às 11h13	
Apetite			Presente			Ausente	
Atividade motora			Presente			Ausente	
Pilo-ereção			Ausente			Intensa	
Cianose de extremidades			Ausente			Presente	
Tremores musculares			Ausente			Ausente	
Hipotermia			Ausente			Presente	
Prurido			Ausente			Ausente	
Tipo de respiração			Regular			Ofegante	
Depressão nervosa (escore)			0			3	
Convulsão (escore)			0			0	
Observações	Administração da solução lentamente e em duas etapas. Evoluiu com o corpo muito frio e cianótico.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, terço posterior do estômago dilatado e congesto, edema em duodeno, ventrículos dilatados.						

ANEXO H

Tabela 42: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R35 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R35	4	163	6,52	16/07 às 10h55	±15	16/07 às 15h57	16/07 às 16h05
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		16/07 às 10h32	16/07 às 11h20	16/07 às 11h50	16/07 às 12h15	16/07 às 12h50	16/07 às 15h18
Apetite		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Discreta	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	2	3	3	3	3
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0
Observações	Administração da solução lentamente e em duas etapas. Em estado de agonia às 11h50, com secreção fluida oral, nasal e ocular, além de incontinência urinária. Corpo muito frio e cianótico.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, sufusão e congestão no peritônio, edema e congestão na metade distal do estômago, edema duodenal, dilatação do átrio esquerdo, área esbranquiçada em lobo frontal esquerdo.						

ANEXO H

Tabela 43: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R36 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R36	1/5 de 4	157	4 x 1,26 (6,28/5)	17/07 às 09h25	±15	20/07 às 22h05	20/07 às 22h30
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		17/07 às 09h00	17/07 às 09h25	18/07 às 08h54	19/07 às 08h37	20/07 às 07h45	
Peso (g)		157	-	146	142	135	
Apetite		Presente	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Ausente	
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Intensa	Intensa	Intensa	
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (escore)		0	1	1	1	3	
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	
Observações	Apresentou imobilidade estertores pulmonares, e pilo-ereção logo após administração da solução. A região posterior manteve-se manchado desde o primeiro dia do experimento. Sempre reagiu à sondagem esofágica. Logo após a 4ª dose apresentou quadro de dispnéia e depressão intensa, hiporreatividade e hipotermia.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, estômago cheio de ar e com congestão em 1/3 posterior, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.						

ANEXO H

Tabela 44: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R37 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R37	1/5 de 4	168	5 x 1,35 (6,72/5)	17/07 às 09h32	±12	21/07 às 09h33	21/07 às 10h03
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		17/07 às 09h03	17/07 às 09h32	18/07 às 08h58	19/07 às 08h43	20/07 às 08h50	21/07 às 08h10
Peso (g)		168	-	161	155	142	135
Apetite		Presente	Diminuído	Diminuído	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Discreta	Intensa	Intensa	Intensa	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	1	1	1	3	3
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0
Observações	Ficou lenta e arrepiciada logo após administração com discretos estertores pulmonares. Região posterior umedecida. Reage a sondagem esofágica. Quadro clínico progressivo iniciado logo após a 4ª dose, com dispnéia intensa. Após a 5ª dose entrou em agonia, o abdome ficou timpânico, vindo a falecer logo após a administração da solução.						
Achados de necropsia	Fígado e estômago congestos, estômago e intestino dilatados, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.						

ANEXO H

Tabela 45: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R38 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)/ dia	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R38	1/10 de 4	143	0,57 (5,72 / 10)	17/07 às 10h14	±18	20/07 às 12h37	20/07 às 12h52
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		17/07 às 09h05	17/07 às 10h14	18/07 às 09h08	19/07 às 08h50	20/07 às 07h50	
Peso (g)		143	-	142	136	128	
Apetite		Presente	Diminuído	Diminuído	Ausente	Ausente	
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Pilo-ereção		Ausente	Discreta	Discreta	Intensa	Intensa	
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Hipotermia		Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (escore)		0	1	1	1	3	
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	
Observações	Ficou lenta e arrefridada logo após primeira dose. A região posterior apresenta-se manchada. Reagiu a sondagem todos os dias. Na 4ª dose desenvolveu dificuldade respiratória intensa, prostração, perda de tônus muscular, hipotermia, dispnéia intensa, ocorrendo a morte após ±4h30min.						
Achados de necropsia	Fígado e 1/3 distal do estômago congestos, edema de duodeno, rins pálidos, átrios dilatados, alopecia.						

ANEXO H

Tabela 46: Estudo dos efeitos da tintura-mãe de *Palicourea marcgravii* no animal R39 do grupo TM.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)/dia	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R39	1/10 de 4	160	0,64 (6,40/10)	17/07 às 10h17	±20	21/07 às 19h38	21/07 às 20h50
Parâmetros clínicos							
Horário das observações		17/07 às 09h07	17/07 às 10h37	18/07 às 09h15	19/07 às 09h04	20/07 às 08h03	21/07 às 7h58
Peso (g)		160	-	162	154	148	141
Apetite		Presente	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Discreta	Discreta	Discreta	Discreta	Intensa
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	1	1	2	2	2
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0
Observações	Ficou lenta e arrefridada logo após administração. Reagiu a sonda todos os dias, chegou a gritar e morder a sonda. Posterior umedecido nos três dias iniciais. Depressão acentuou a partir do 4º dia, e após 5ª dose ficou bem deprimida, com pilo-ereção acentuada, respiração ruidosa com estertores pulmonares.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, edema de intestino delgado, gases no intestino grosso, coração dilatado, alopecia.						

ANEXO I

Tabela 47: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R40 do grupo UD₆EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia		
R40	2	166	3,32	29/07 às 10h48	±30	30/07 às 12h00	30/07 às 12h15		
Parâmetros clínicos									
Horário das observações		22/07 às 17h00	29/07 às 09h00	29/07 às 11h18	29/07 às 12h52	29/07 às 15h00	29/07 às 17h00	30/07 às 07h50	30/07 às 11h43
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	0	0	2	1	1	2	2
Convulsão (escore)		0	0	0	0	2	0	0	0
Duração das crises convulsivas (segundos)		0	0	0	0	80	0	0	0
Observações	Após administração do extrato aquoso apresentou andar oscilante, mantendo-se a maior parte do tempo em imobilidade com tremores musculares, pilo-ereção, respiração ofegante, e com a pelagem do posterior umedecida. Foi administrado 1ml de <i>P.m.</i> 6CH, por via oral, de hora em hora ,das 13h00 até às 20h00. Este manejo acarretava em estresse.								
Achados de necropsia	Fígado congesto, átrios e ventrículos dilatados, pulmão claro.								

ANEXO I

Tabela 48: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R41 do grupo UD₆EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R41	2	177	3,54	29/07 às 10h55	±30	29/07 às 13h30	29/07 às 13h45
Parâmetros clínicos							
Horário da observação		22/07 às 17h07	29/07 às 09h23	29/07 às 11h25	29/07 às 12h33	29/07 às 13h28	
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (escore)		0	0	1	1	2	
Convulsão (escore)		0	0	0	0	3	
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	0	70	
Observações		Convulsão seguida de morte.					
Achados de necropsia		Fígado e pulmão congestionados, presença de líquido claro em cavidade torácica.					

ANEXO I

Tabela 49: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R42 do grupo UD₆EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração		Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia		Dia e hora da necropsia
R42	2	197	3,94	29/07 às 11h00		±30	30/07 às 12h31		30/07 às 12h35
Parâmetros clínicos									
Horário da observação		22/07 às 17h13	29/07 às 09h09	29/07 às 11h32	29/07 às 12h41	29/07 às 13h45	29/07 às 15h08	30/07 às 07h55	30/07 às 12h18
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	0	1	1	1	1	1	1
Convulsão (escore)		0	0	0	0	3	0	0	0
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	0	85	0	0	0
Observações	Após administração do extrato aquoso apresentou andar oscilante, procurando manter-se quieto em um canto, com pilo-ereção, tremores musculares, respiração ofegante, e pelagem do posterior umedecida. A crise foi precedida de excitabilidade, manifesta por correr. Tomou 1ml de <i>P.m.</i> 6CH, de hora em hora, das 13h00 até às 20h00, o que acarretava em estresse.								
Achados de necropsia	Fígado congesto, ventrículos e átrios dilatados.								

ANEXO I

Tabela 50: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R43 do grupo UD₆EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia
R43	2	168	3,36	29/07 às 11h04	±25	29/07 às 13h08	29/07 às 13h15
Parâmetros clínicos							
Horário da observação		22/07 às 17h21		29/07 às 09h30		29/07 às 11h38	29/07 às 12h37
Apetite		Presente		Presente		Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente		Presente		Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente		Ausente		Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente		Ausente		Ausente	Presente
Tremores musculares		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente		Ausente		Ausente	Presente
Prurido		Ausente		Ausente		Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular		Regular		Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0		0		0	3
Convulsão (escore)		0		0		0	3
Duração da convulsão (segundos)		0		0		0	15 a 53
Observações	Convulsão precedida por corrida, em dois episódios, apresentando quatro episódios de convulsão com curto intervalo entre crises. Recuperação com dispnéia e prostração. Última crise seguida de morte às 13h08min. Animal recebeu dose terapêutica de <i>P.m.</i> 6CH às 11h35min e às 12h31min.						
Achados de necropsia	Congestão hepática, dilatação atrial e ventricular intensa.						

ANEXO I

Tabela 51: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R44 do grupo UD₆EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia	
R44	2	201	4,02	29/07 às 11h07	±45	29/07 às 15h25	29/07 às 15h35	
Parâmetros clínicos								
Horário da observação		22/07 às 17h28	29/07 às 10h14	29/07 às 11h44	29/07 às 12h38	29/07 às 13h35	29/07 às 14h12	30/07 às 15h05
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	0	1	3	1	1	1
Convulsão (escore)		0	0	0	3	0	0	0
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	53	0	0	0
Observações	Convulsão desencadeada pelo manejo da administração do medicamento. Apesar de deprimido reagia à tomada do medicamento. Morte após discreto espasmo às 15h25. Animal recebeu dose terapêutica de <i>P.m.</i> 6CH às 11h40min, 12h31min., 14h13min, e às 15h07min.							
Achados de necropsia	Fígado e pulmão congestos, estômago com terço distal congesto, átrios dilatados.							

ANEXO J

Tabela 52: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R40 do grupo UD₆EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	22/07 às 17h00	29/07 às 09h00	29/07 às 11h18	30/07 às 11h43
Frequência de locomoção	29	15	15	2
Frequência de levantar	6	3	1	0
Duração de parada (segundos)	30	120	90	Total
Frequência de higiene corporal	2	1	1	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO J

Tabela 53: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R41 do grupo UD₆EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	22/07 às 17h07	29/07 às 09h23	29/07 às 11h25	29/07 às 13h28
Frequência de locomoção	79	23	6	0
Frequência de levantar	10	3	0	0
Duração de parada (segundos)	12	75	150	360
Frequência de higiene corporal	2	2	0	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO J

Tabela 54: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R42 do grupo UD₆EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	22/07 às 17h13	29/07 às 09h09	29/07 às 12h41	30/07 às 12h18
Frequência de locomoção	25	28	3	12
Frequência de levantar	8	11	0	1
Duração de parada (segundos)	30	20	348	215
Frequência de higiene corporal	3	2	0	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Não	Sim

ANEXO J

Tabela 55: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R43 do grupo UD₆EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	22/07 às 17h21	29/07 às 09h30	29/07 às 11h38	29/07 às 12h37
Frequência de locomoção	24	28	10	0
Frequência de levantar	3	3	0	0
Duração de parada (segundos)	80	80	180	360
Frequência de higiene corporal	1	2	0	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO J

Tabela 56: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R44 do grupo UD₆EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	22/07 às 17h28	29/07 às 10h14	29/07 às 11h44	29/07 às 15h05
Frequência de locomoção	36	18	4	1
Frequência de levantar	8	2	0	0
Duração de parada (segundos)	60	30	252	360
Frequência de higiene corporal	2	1	0	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO L

Tabela 57: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R45 do grupo UD₃₀EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia	
R45	2	168	3,36	30/07 às 09h57	±50	30/07 às 21h10	30/07 às 21h15	
Parâmetros clínicos								
Horário da observação		23/07 às 17h43	30/07 às 09h00	30/07 às 10h55	30/07 às 13h17	30/07 às 14h12	30/07 às 20h15	30/07 às 21h00
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Parado	Parado	Parado	Parado	Parado
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	0	0	1	1	1	1
Convulsão (Escore)		0	0	0	0	2	2	2
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	0	30	30	10
Observações	Animal reagia intensamente à contenção. As convulsões ocorreram com emissão de gemido e desencadeada pela contenção e administração do ultradiluído. Horário das tomadas de <i>P.m.</i> 30CH: 10:18h, 10:55h, 12:25h, 13:52h, 16:00h, e 18:00h.							
Achados de necropsia	Fígado e pulmão congestos, átrios e ventrículos dilatados.							

ANEXO L

Tabela 58: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R46 do grupo UD₃₀EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R46	2	174	3,58	30/07 às 10h03	±35	31/07 às 10h35	31/07 às 10h57
Parâmetros clínicos							
Horário da observação		23/07 às 17h52	30/07 às 9h07	30/07 às 11h02		30/07 às 12h25	30/07 às 13h23
Apetite		Presente	Presente	Ausente		Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente		Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente		Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente		Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente		Presente	Presente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente		Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente		Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante		Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (score)		0	0	0		3	2
Convulsão (score)		0	0	0		2	0
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0		90	0
Observações		Crise desencadeada pela contenção e administração do ultradiluído.					
Achados de necropsia		Fígado congesto, pulmão com porção branca em grande parte do lobo caudal direito e esquerdo, átrios dilatados.					

ANEXO L

Tabela 59: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R47 do grupo UD₃₀EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R47	2	166	3,32	30/07 às 10h07	±25	31/07 às 10h54	31/07 às 11h20
Parâmetros clínicos							
Horário da observação		23/07 às 17h58	30/07 às 9h14	30/07 às 11h10	30/07 às 13h29	31/07 às 10h39	
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	
Depressão nervosa (escore)		0	0	0	1	1	
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	0	0	
Observações	Apresentou-se em depressão após administração do extrato e em pilo-ereção discreta.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, pulmão com porção branca em grande parte do lobo caudal direito e esquerdo, átrios dilatados, líquido claro em cavidade torácica.						

ANEXO L

Tabela 60: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R48 do grupo UD₃₀EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora do óbito	Dia e hora da necropsia	
R48	2	166	3,32	30/07 às 10h10	±50	30/07 às 14h43	30/07 às 15h15	
Parâmetros clínicos								
Horário da observação		23/07 às 18h06	30/07 às 09h23	30/07 às 11h18	30/07 às 13h36	30/07 às 14h06	30/07 às 14h17	30/07 às 14h25
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Parado	Parado	Parado	Parado	Parado
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa		0	0	0	1	1	1	1
Convulsão		0	0	0	2	3	3	3
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	15	100	45	25
Observações	1ª crise convulsiva desencadeada após sondar o ambiente; 3ª crise – com gemido após.; 4ª crise, seguido por prostração, inconsciência e óbito às 14h43.							
Achados de necropsia	Fígado congesto, estômago repleto com terço posterior congesto, baço distendido, ceco dilatado com conteúdo sólido.							

ANEXO L

Tabela 61: Estudo dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após o extrato aquoso de *Palicourea marcgravii* no animal R49 do grupo UD₃₀EA.

Animal	Dose pesquisada (g/kg)	Peso (gramas)	Volume administrado (ml)	Dia e hora da administração	Início dos sintomas (minutos)	Dia e hora da eutanásia	Dia e hora da necropsia
R49	2	155	3,10	30/07 às 10h15	±45	31/07 às 11h13	31/07 às 11h35
Parâmetros clínicos							
Horário da observação		23/07 às 18h13	30/07 às 09h20	30/07 às 11h25	30/07 às 13h43	31/07 às 10h44	
Apetite		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Atividade motora		Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Pilo-ereção		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades		Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Tremores musculares		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Hipotermia		Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Prurido		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração		Regular	Regular	Ofegante	Ofegante	Ofegante	Ofegante
Depressão nervosa (escore)		0	0	0	1	1	1
Convulsão (escore)		0	0	0	0	0	0
Duração da convulsão (segundos)		0	0	0	0	0	0
Observações	Animal reagia intensamente a contenção. Apresentou-se sonolento após administração do extrato aquoso.						
Achados de necropsia	Fígado congesto, átrios dilatados.						

ANEXO M

Tabela 62: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R45 do grupo UD₃₀EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	23/07 às 17h43	30/07 às 09h00	30/07 às 10h55	30/07 às 14h12
Frequência de locomoção	23	12	14	0
Frequência de levantar	12	3	5	0
Duração de parada (segundos)	50	120	150	360
Frequência de higiene corporal	1	0	2	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO M

Tabela 63: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R46 do grupo UD₃₀EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada previamente e logo após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	23/07 às 17h51	30/07 às 09h07	30/07 às 11h02	30/07 às 12h25
Frequência de locomoção	75	39	18	0
Frequência de levantar	8	6	4	0
Duração de parada (segundos)	12	150	180	360
Frequência de higiene corporal	1	2	0	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO M

Tabela 64: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R47 do grupo UD₃₀EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	23/07 às 17h58	30/07 às 09h14	30/07 às 11h10	31/07 às 10h39
Frequência de locomoção	48	23	21	4
Frequência de levantar	1	2	1	1
Duração de parada (segundos)	24	240	120	325
Frequência de higiene corporal	0	0	7	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim

ANEXO M

Tabela 65: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R48 do grupo UD₃₀EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	23/07 às 18h06	30/07 às 09h23	30/07 às 11h18	30/07 às 14h06
Frequência de locomoção	36	16	8	0
Frequência de levantar	5	1	0	0
Duração de parada (segundos)	12	180	180	360
Frequência de higiene corporal	0	0	0	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO M

Tabela 66: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R49 do grupo UD₃₀EA para avaliação dos efeitos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH administrada antes e após a administração do extrato aquoso de *Palicourea marcgravii*.

Parâmetros da atividade geral				
Horário da observação	23/07 às 18h13	30/07 às 09h29	30/07 às 11h25	30/07 às 14h06
Frequência de locomoção	36	28	17	6
Frequência de levantar	15	2	0	0
Duração de parada (segundos)	10	120	150	285
Frequência de higiene corporal	1	0	4	0
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim

ANEXO N

Tabela 67: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH no animal R15 do grupo UD₆.

Parâmetros clínicos do animal R15										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	110	118	129	137	148	153	163	172	174	183
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Pelos da região peri-vulvar úmidos entre os dias 01/08 e 08/08.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO N

Tabela 68: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH no animal R16 do grupo UD₆.

Parâmetros clínicos do animal R16										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	101	108	119	132	144	153	162	170	180	183
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal se apresentou agitado em alguns momentos, e nesta ocasião se coçava na cabeça.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO N

Tabela 69: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH no animal R17 do grupo UD₆.

Parâmetros clínicos do animal R17										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	102	118	131	146	147	166	177	184	191	199
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal se apresentou agitado em alguns momentos, e nestas ocasiões se coçou no costado.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO N

Tabela 70: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH no animal R18 do grupo UD₆.

Parâmetros clínicos do animal R18										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	101	115	128	149	161	171	183	187	195	205
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal se apresentou agitado em alguns momentos, emitindo gemidos quando contido e se locomovia freqüentemente.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO N

Tabela 71: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH no animal R19 do grupo UD₆.

Parâmetros clínicos do animal R19										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	110	123	145	165	184	197	210	211	224	228
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal se apresentou agitado em alguns momentos.									
Alterações cadavéricas	Fígado congesto.									

ANEXO O

Tabela 72: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R15 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R15							
Horário da observação	18/06 às 18h51	25/07 às 11h11	01/08 às 08h43	08/08 às 17h50	15/08 às 08h08	22/08 às 17h23	26/08 às 14h45
Frequência de locomoção	29	30	25	7	49	39	25
Frequência de levantar	9	12	13	2	33	18	15
Duração de parada (segundos)	147	20	57	315	34	45	70
Frequência de higiene corporal	2	4	3	0	3	3	3
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
Micção	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não

ANEXO O

Tabela 73: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R16 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R16							
Horário da observação	18/06 às 18h57	25/07 às 11h16	01/08 às 08h50	08/08 às 17h57	15/08 às 08h23	22/08 às 17h30	26/08 às 14h58
Frequência de locomoção	39	75	105	64	106	169	153
Frequência de levantar	10	8	9	3	35	25	14
Duração de parada (segundos)	9	45	44	195	3	11	3
Frequência de higiene corporal	1	3	1	0	1	0	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Micção	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não

ANEXO O

Tabela 74: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R17 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R17							
Horário da observação	18/06 às 19h04	25/07 às 11h22	01/08 às 08h58	08/08 às 18h05	15/08 às 08h17	22/08 às 17h37	26/08 às 15h06
Frequência de locomoção	50	62	70	30	69	120	69
Frequência de levantar	9	11	8	1	20	21	22
Duração de parada (segundos)	12	35	30	160	85	15	15
Frequência de higiene corporal	3	3	1	1	0	1	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
Micção	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não

ANEXO O

Tabela 75: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R18 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R18							
Horário da observação	18/06 às 19h10	25/07 às 11h28	01/08 às 09h06	08/08 às 18h13	15/08 às 08h29	22/08 às 17h46	26/08 às 15h27
Frequência de locomoção	65	93	96	61	119	122	118
Frequência de levantar	32	40	58	9	48	35	36
Duração de parada (segundos)	8	20	5	65	6	11	3
Frequência de higiene corporal	2	2	0	0	0	0	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Micção	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não

ANEXO O

Tabela 76: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R19 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R19							
Horário da observação	18/06 às 19h17	25/07 às 11h34	01/08 às 09h13	08/08 às 18h19	15/08 às 08h37	22/08 às 17h54	26/08 às 15h42
Frequência de locomoção	37	82	17	18	79	71	72
Frequência de levantar	19	45	9	3	45	20	28
Duração de parada (segundos)	28	8	48	150	15	72	15
Frequência de higiene corporal	1	0	1	1	2	1	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Micção	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não

ANEXO P

Tabela 77: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R15 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R15				
Horário da observação		17/08 às 18h29	25/08 às 15h33	29/08 às 9h54
Braço fechado esquerdo	Frequência	1	2	4
	Tempo (segundos)	62	120 / 176	44 / 43 / 15 / 29
Braço fechado direito	Frequência	1	0	3
	Tempo (segundos)	225	0	31 / 43 / 64
Centro	Frequência	1	1	3
	Tempo (segundos)	13	2	7 / 5 / 18
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0

ANEXO P

Tabela 78: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R16 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R16				
Horário da observação		17/08 às 18h35	25/08 às 15h45	29/08 às 10h03
Braço fechado esquerdo	Frequência	4	9	12
	Tempo (segundos)	10 / 15 / 118 / 15	19 / 22 / 7 / 3 / 2 / 14 / 15 / 11 / 7	11 / 9 / 15 / 7 / 4 / 87 / 4 / 7 / 15 / 6 / 18
Braço fechado direito	Frequência	4	7	10
	Tempo (segundos)	10 / 25 / 23 / 7	7 / 21 / 3 / 5 / 7 / 4 / 120	15 / 24 / 21 / 5 / 7 4 / 7 / 5 / 9 / 8
Centro	Frequência	5	4	8
	Tempo (segundos)	20 / 10 / 2 / 20 / 5	2 / 2 / 3 / 4	4 / 4 / 3 / 9 / 4 / 3 / 2 / 3
Braço aberto esquerdo	Frequência	1	2	5
	Tempo (segundos)	10	4 / 8	7 / 7 / 2 / 9 / 7
Braço aberto direito	Frequência	1	2	2
	Tempo (segundos)	10	4 / 7	9 / 13

ANEXO P

Tabela 79: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R17 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R17				
Horário da observação		17/08 às 18h41	25/08 às 15h52	29/08 às 10h12
Braço fechado esquerdo	Frequência	5	5	6
	Tempo (segundos)	22 / 30 / 27 / 12 / 20	15 / 36 / 5 / 76 / 16	13 / 27 / 12 / 33 / 24 / 39
Braço fechado direito	Frequência	4	3	6
	Tempo (segundos)	105 / 15 / 35 / 9	13 / 25 / 107	22 / 25 / 12 / 22 / 12 / 31
Centro	Frequência	3	4	4
	Tempo (segundos)	10 / 7 / 3	1 / 2 / 2 / 2	2 / 2 / 8 / 6
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	1	0	1
	Tempo (segundos)	3	0	6

ANEXO P

Tabela 80: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R18 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R18				
Horário da observação		17/08 às 18h48	25/08 às 16h00	29/08 às 10h21
Braço fechado esquerdo	Frequência	3	2	2
	Tempo (segundos)	5 / 3 / 270	35 / 257	48 / 246
Braço fechado direito	Frequência	2	0	1
	Tempo (segundos)	2 / 3	0	5
Centro	Frequência	0	1	0
	Tempo (segundos)	0	7	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	1	0	0
	Tempo (segundos)	10	0	0
Braço aberto direito	Frequência	1	0	0
	Tempo (segundos)	5	0	0

ANEXO P

Tabela 81: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R19 do grupo UD₆ para avaliação dos efeitos patogênicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 6CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R19				
Horário da observação		17/08 às 18h54	25/08 às 16h09	29/08 às 10h29
Braço fechado esquerdo	Frequência	7	4	7
	Tempo (segundos)	25 / 18 / 9 / 12 / 15 / 21 / 18	25 / 27 / 139 / 11	24 / 35 / 11 / 21 / 17 / 28 / 17
Braço fechado direito	Frequência	7	2	7
	Tempo (segundos)	15 / 25 / 14 / 25 / 18 / 25 / 27	23 / 32	28 / 10 / 11 / 14 / 15 / 3
Centro	Frequência	6	4	7
	Tempo (segundos)	4 / 8 / 3 / 8 / 4 / 3	3 / 4 / 13 / 9	4 / 11 / 8 / 6 / 10 / 2 / 10
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	1
	Tempo (segundos)	0	0	9
Braço aberto direito	Frequência	0	1	1
	Tempo (segundos)	0	13	8

ANEXO Q

Tabela 82: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH no animal R20 do grupo UD₃₀.

Parâmetros clínicos do animal R20										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	95	117	133	153	166	181	193	201	207	214
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal se apresentou quieto e sonolento na maior parte do tempo. Emite gemidos quando contida.									
Alterações cadavéricas	Ausentes. Peritônio pálido.									

ANEXO Q

Tabela 83: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH no animal R21 do grupo UD₃₀.

Parâmetros clínicos do animal R21										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	103	124	145	169	185	194	208	212	221	233
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal calmo apresentou prurido na orelha ocasionalmente.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO Q

Tabela 84: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH no animal R22 do grupo UD₃₀.

Parâmetros clínicos do animal R22										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	101	123	137	155	168	177	187	194	198	200
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Convulsão (escore)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Observações	Apresentou prurido na orelha em duas ocasiões.									
Alterações cadavéricas	Ausentes. Intestino com discreto edema.									

ANEXO Q

Tabela 85: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH no animal R23 do grupo UD₃₀.

Parâmetros clínicos do animal R23										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	113	130	150	171	184	193	206	210	220	229
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Apresentou prurido ocasional e ficou encolhida no final do experimento.									
Alterações cadavéricas	Ausentes									

ANEXO Q

Tabela 86: Estudo dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH no animal R24 do grupo UD₃₀.

Parâmetros clínicos do animal R24										
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	97	117	128	143	160	168	177	183	190	195
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações	Animal agitado. Coçou-se com a pata duas vezes.									
Alterações cadavéricas	Ausentes.									

ANEXO R

Tabela 87: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R20 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R20							
Horário da observação	18/06 às 19h24	25/07 às 11h46	01/08 às 09h23	08/08 às 18h30	15/08 às 11h36	22/08 às 18h06	26/08 às 15h50
Frequência de locomoção	29	40	20	15	24	9	25
Frequência de levantar	11	12	5	1	7	3	24
Duração de parada (segundos)	133	100	41	195	140	73	66
Frequência de higiene corporal	0	3	2	0	1	0	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Micção	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não

ANEXO R

Tabela 88: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R21 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R21							
Horário da observação	18/06 às 19h31	25/07 às 11 às h53	01/08 às 09h30	08/08 às 18h37	15/08 às 11h43	22/08 às 18h12	26/08 às 15h58
Frequência de locomoção	51	19	53	34	72	96	76
Frequência de levantar	3	6	10	5	32	20	34
Duração de parada (segundos)	31	120	42	120	70	15	5
Frequência de higiene corporal	1	2	1	0	2	0	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
Micção	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não

ANEXO R

Tabela 89: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R22 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R22							
Horário da observação	18/06 às 19h38	25/07 às 11h59	01/08 às 09h37	08/08 às 18h44	15/08 às 11h51	22/08 às 18h18	26/08 às 16h05
Frequência de locomoção	23	33	46	16	23	135	84
Frequência de levantar	9	12	19	4	10	51	38
Duração de parada (segundos)	86	90	20	100	139	9	63
Frequência de higiene corporal	2	2	2	1	1	0	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
Micção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

ANEXO R

Tabela 90: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R23 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R23							
Horário da observação	18/06 às 19h44	25/07 às 12h06	01/08 às 09h43	08/08 às 18h51	15/08 às 11h58	22/08 às 18h25	26/08 às 16h15
Frequência de locomoção	63	46	67	65	81	107	69
Frequência de levantar	19	15	19	18	32	37	32
Duração de parada (segundos)	2	50	5	25	20	19	33
Frequência de higiene corporal	3	3	2	1	2	0	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Micção	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim

ANEXO R

Tabela 91: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R24 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral do animal R24							
Horário da observação	18/06 às 19h50	25/07 às 12h12	01/08 às 09h49	08/08 às 18h57	15/08 às 12h05	22/08 às 18h32	26/08 às 16h26
Frequência de locomoção	92	47	83	84	107	115	88
Frequência de levantar	12	10	19	24	35	42	26
Duração de parada (segundos)	23	30	15	15	30	9	7
Frequência de higiene corporal	2	4	2	3	3	1	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
Micção	Não	Não	Não	sim	Sim	Não	Não

ANEXO S

Tabela 92: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R20 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R20		17/08 às 19h10	25/08 às 08h25	29/08 às 10h45
Horário da observação				
Braço fechado esquerdo	Frequência	4	2	1
	Tempo (segundos)	9 / 19 / 97 / 15	192 / 83	283
Braço fechado direito	Frequência	3	1	1
	Tempo (segundos)	11 / 83 / 45	25	11
Centro	Frequência	3	0	1
	Tempo (segundos)	7 / 5 / 3	0	6
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	1	0	0
	Tempo (segundos)	6	0	0

ANEXO S

Tabela 93: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R21 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R21		17/08 às 19h16	25/08 às 08h33	29/08 às 10h53
Horário da observação				
Braço fechado esquerdo	Frequência	6	1	1
	Tempo (segundos)	12 / 10 / 33 / 21 / 31 / 15	300	300
Braço fechado direito	Frequência	6	0	0
	Tempo (segundos)	17 / 37 / 33 / 20 / 47 / 21	0	0
Centro	Frequência	1	0	0
	Tempo (segundos)	5	0	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0

ANEXO S

Tabela 94: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R22 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R22				
Horário da observação		17/08 às 19h22	25/08 às 08h39	29/08 às 11h02
Braço fechado esquerdo	Frequência	4	6	5
	Tempo (segundos)	27/119/12/19	23/13/48/29/30/15	46/63/23/37/8
Braço fechado direito	Frequência	4	8	4
	Tempo (segundos)	55/15/25/20	17/36/29/5/7/19/4	25/22/70/7
Centro	Frequência	3	4	2
	Tempo (segundos)	3/2/3	3/4/3/8	2/4
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	1	0
	Tempo (segundos)	0	5	0

ANEXO S

Tabela 95: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R23 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R23				
Horário da observação		17/08 às 19h29	25/08 às 08h48	29/08 às 11h09
Braço fechado esquerdo	Frequência	7	5	5
	Tempo (segundos)	15 / 13 / 35 / 13 / 9 / 27 / 9	27 / 30 / 58 / 20 / 35	172 / 22 / 14 / 10 / 25
Braço fechado direito	Frequência	6	5	4
	Tempo (segundos)	13 / 11 / 53 / 25 27 / 15	15 / 18 / 12 / 18 / 67	45 / 36 / 23 / 16
Centro	Frequência	4	0	1
	Tempo (segundos)	9 / 6 / 11 / 8	0	5
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0

ANEXO S

Tabela 96: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R24 do grupo UD₃₀ para avaliação dos efeitos clínicos da substância ultradiluída e dinamizada *Palicourea marcgravii* 30CH.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R24				
Horário da observação		17/08 às 19h35	25/08 às 08h55	29/08 às 11h15
Braço fechado esquerdo	Frequência	4	7	7
	Tempo (segundos)	29 / 9 / 19 / 87	15 / 47 / 21 / 27 / 7 / 20 / 15	25 / 26 / 7 / 10 / 7 / 8 / 25
Braço fechado direito	Frequência	3	6	9
	Tempo (segundos)	9 / 57 / 73	33 / 17 / 7 / 15 / 35 / 8	32 / 10 / 5 / 10 / 18 / 16 / 34 / 14
Centro	Frequência	2	4	4
	Tempo (segundos)	12 / 3	2 / 9 / 7 / 10	12 / 13 / 6 / 12
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	1	1
	Tempo (segundos)	0	4	10

ANEXO T

Tabela 97: Estudo dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15% no animal R25 do Grupo T00.

	Parâmetros clínicos do animal R25									
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	122	143	154	170	178	188	199	206	208	219
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações										
Achados de necropsia	Ausentes									

ANEXO T

Tabela 98: Estudo dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15% no animal R26 do Grupo T00.

	Parâmetros clínicos do animal R26									
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	130	153	165	170	185	189	198	209	204	212
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações										
Achados de necropsia	Ausentes									

ANEXO T

Tabela 99: Estudo dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15% no animal R27 do Grupo T00.

	Parâmetros clínicos do animal R27									
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	115	141	162	178	189	199	211	217	223	238
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações										
Achados de necropsia	Ausentes									

ANEXO T

Tabela 100: Estudo dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15% no animal R28 do Grupo T00.

Dia da observação	Parâmetros clínicos do animal R28									
	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	126	149	167	192	203	218	224	232	241	236
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsão (escore)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Observações										
Achados de necropsia	Ausentes									

ANEXO T

Tabela 101: Estudo dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15% no animal R29 do Grupo T00.

	Parâmetros clínicos do animal R29									
Dia da observação	27/06	04/07	11/07	18/07	25/07	01/08	08/08	15/08	22/08	26/08
Peso corpóreo (gramas)	137	157	170	198	203	212	224	227	235	250
Apetite	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Atividade motora	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Pilo-ereção	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Cianose de extremidades	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tremores musculares	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hipotermia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Prurido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Tipo de respiração	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular	Regular
Depressão nervosa (escore)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Convulsão (escore)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Observações										
Achados de necropsia	Ausentes									

ANEXO U

Tabela 102: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R25 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 30%.

Parâmetros da atividade geral do animal R25							
Horário da observação	18/06 às 18h16	25/07 às 10h44	01/08 às 7h59	08/08 às 17h12	15/08 às 09h32	22/08 às 16h41	26/08 às 10h18
Frequência de locomoção	30	67	64	30	56	20	32
Frequência de levantar	10	25	13	5	23	4	10
Duração de parada (segundos)	60	10	25	90	34	93	62
Frequência de higiene corporal	2	2	2	1	0	2	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Micção	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim

ANEXO U

Tabela 103: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R26 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 30%.

Parâmetros da atividade geral do animal R26							
Horário da observação	18/06 às 18h23	25/07 às 11h01	01/08 às 8h02	08/08 às 17h19	15/08 às 09h39	22/08 às 16h48	26/08 às 10h29
Frequência de locomoção	29	32	86	29	79	56	46
Frequência de levantar	22	10	26	4	29	11	14
Duração de parada (segundos)	50	30	14	37	15	31	58
Frequência de higiene corporal	4	2	2	3	4	4	2
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Micção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

ANEXO U

Tabela 104: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R27 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 30%.

Parâmetros da atividade geral do animal R27							
Horário da observação	18/06 às 18h29	25/07 às 11h10	01/08 às 08h14	08/08 às 17h27	15/08 às 09h48	22/08 às 16h55	26/08 às 10h35
Frequência de locomoção	40	30	53	5	39	10	8
Frequência de levantar	13	15	25	1	21	4	5
Duração de parada (segundos)	50	20	17	90	72	78	153
Frequência de higiene corporal	2	3	2	4	4	2	6
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Micção	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

ANEXO U

Tabela 105: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R28 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 30%.

Parâmetros da atividade geral do animal R28							
Horário da observação	18/06 às 18h36	25/07 às 11h17	01/08 às 08h22	08/08 às 17h33	15/08 às 09h56	22/08 às 17h02	26/08 às 10h43
Frequência de locomoção	48	50	77	55	75	85	50
Frequência de levantar	13	11	20	2	16	18	14
Duração de parada (segundos)	28	17	20	58	24	37	61
Frequência de higiene corporal	2	3	1	1	1	1	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Micção	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não

ANEXO U

Tabela 106: Parâmetros da atividade geral por observação em campo aberto do animal R29 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 30%.

Parâmetros da atividade geral do animal R29							
Horário da observação	18/06 às 18h45	25/07 às 11h25	01/08 às 08h29	08/08 às 17h39	15/08 às 10h04	22/08 às 17h09	26/08 às 10h54
Frequência de locomoção	52	34	76	45	74	65	67
Frequência de levantar	10	9	24	8	45	26	24
Duração de parada (segundos)	11	26	4	40	40	31	16
Frequência de higiene corporal	0	1	1	1	2	1	1
Investigação do ambiente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Defecação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Micção	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não

ANEXO V

Tabela 107: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R25 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15%.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R25				
Horário da observação		17/08 às 17h45	25/08 às 16h08	29/08 às 09h08
Braço fechado esquerdo	Frequência	1	3	1
	Tempo (segundos)	300	70 / 11 / 11	300
Braço fechado direito	Frequência	0	2	0
	Tempo (segundos)	0	121 / 46	0
Centro	Frequência	0	4	0
	Tempo (segundos)	0	5 / 15 / 11 / 10	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0

ANEXO V

Tabela 108: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R26 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15%.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R26		17/08 às 17h54	25/08 às 16h15	29/08 às 09h15
Horário da observação				
Braço fechado esquerdo	Frequência	1	5	1
	Tempo (segundos)	41	30 / 24 / 13 / 23 / 20	300
Braço fechado direito	Frequência	1	4	0
	Tempo (segundos)	218	101 / 21 / 13 / 10	0
Centro	Frequência	1	3	0
	Tempo (segundos)	7	9 / 10 / 4	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	2	2	0
	Tempo (segundos)	8 / 10	6 / 3	0
Braço aberto direito	Frequência	1	1	0
	Tempo (segundos)	16	11	0

ANEXO V

Tabela 109: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R27 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15%.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R27				
Horário da observação		17/08 às 18h00	25/08 às 16h21	29/08 às 09h23
Braço fechado esquerdo	Frequência	2	7	3
	Tempo (segundos)	23 / 265	15 / 35 / 25 / 11 / 68 / 10 / 17	35 / 130 / 105
Braço fechado direito	Frequência	1	7	2
	Tempo (segundos)	10	9 / 7 / 19 / 11 / 8 / 12 / 5	15 / 15
Centro	Frequência	1	6	0
	Tempo (segundos)	2	5 / 8 / 3 / 10 / 8	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	0
	Tempo (segundos)	0	0	0
Braço aberto direito	Frequência	0	2	0
	Tempo (segundos)	0	8/6	0

ANEXO V

Tabela 110: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R28 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15%.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R28		17/08 às 18h07	25/08 às 16h27	29/08 às 09h31
Horário da observação				
Braço fechado esquerdo	Frequência	6	8	1
	Tempo (segundos)	23 / 17 / 23 / 28 / 23 / 35	25 / 31 / 17 / 20 / 25 / 3 / 25 / 60	300
Braço fechado direito	Frequência	4	6	0
	Tempo (segundos)	12 / 28 / 38 / 39	10 / 8 / 12 / 15 / 12 / 15	0
Centro	Frequência	5	1	0
	Tempo (segundos)	5 / 4 / 6 / 6 / 4	15	0
Braço aberto esquerdo	Frequência	1	0	0
	Tempo (segundos)	4	0	0
Braço aberto direito	Frequência	1	1	0
	Tempo (segundos)	5	7	0

ANEXO V

Tabela 111: Parâmetros da atividade geral por observação no labirinto em cruz elevado do animal R29 do grupo T00 para avaliação dos efeitos clínicos da solução hidro-alcoólica a 15%.

Parâmetros da atividade geral no labirinto em cruz elevado do animal R29		17/08 às 18h13	25/08 às 16h34	29/08 às 09h42
Horário da observação				
Braço fechado esquerdo	Frequência	2	4	5
	Tempo (segundos)	23 / 98	32 / 163 / 10 / 22	25 / 26 / 16 / 39 / 14
Braço fechado direito	Frequência	1	3	6
	Tempo (segundos)	169	13 / 22 / 21	44 / 6 / 21 / 24 / 11
Centro	Frequência	2	3	7
	Tempo (segundos)	6 / 4	5 / 8 / 4	4 / 11 / 4 / 4 / 6 / 11
Braço aberto esquerdo	Frequência	0	0	2
	Tempo (segundos)	0	0	11 / 6
Braço aberto direito	Frequência	0	0	2
	Tempo (segundos)	0	0	8 / 9