

UM ALERTA SOBRE O USO DE PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL NA GRAVIDEZ

JULIA HELENA ROSAURO CLARKE¹
STELA MARIS KUZE RATES²
RAQUEL BRIDI^{2*}

1. Discente de Graduação. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Departamento de Produção de Matéria-prima, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor responsável R. Bridi. E-mail: rbridi@farmacia.ufrgs.br

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o uso de plantas medicinais é amplamente difundido e a maior parte dos fitoterápicos comercializados é de venda sem prescrição médica. A população que utiliza estes recursos raramente informa o fato aos profissionais da saúde. Um dos principais problemas da utilização destes produtos é a crença de que produtos de origem vegetal são isentos de reações adversas e efeitos tóxicos (Rates, 2001; Gallo & Koren, 2001). A regulamentação brasileira exige que medicamentos fitoterápicos tenham suas eficácia e segurança comprovadas, inclusive segurança para uso na gravidez e lactação (BRASIL, 1996; BRASIL 2004a).

Gestantes e lactantes constituem um grupo populacional que culturalmente recorre ao uso de plantas medicinais, por acreditarem que não causam danos ao feto ou ao bebê (Weier & Beal, 2004). No entanto, as informações sobre a segurança de utilização destes produtos durante a gravidez são escassas. Considerando estes aspectos, este trabalho reúne dados existentes na literatura sobre o emprego de produtos de origem vegetal durante a gravidez, alertando sobre os riscos de sua utilização durante este período.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas bases de dados *Sciencedirect* (www.sciencedirect.com.br) e *Medline* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), sem limite de tempo ou tipo de publicação, empregando-se as seguintes combinações das palavras-chave: *pregnacy, lactation, toxicity versus natural products, herbal medicines, phytomedicines*. Também foram utilizados os binômios científicos de algumas plantas selecionadas como de uso mais difundido na gravidez, selecionadas a partir de citações nas revisões encontradas.

Livros clássicos da área de produtos naturais, bem como publicações de órgãos de regulamentação, também foram utilizados.

3. RESULTADOS

3.1 Plantas emenagogas e abortivas

Grande parte das plantas utilizadas como emenagogas é a mesma utilizada como abortiva, não havendo distinção clara entre estas duas intenções de uso (Foster, 1999). Plantas tradicionalmente utilizadas para induzir aborto são administradas em doses exageradamente elevadas, o que pode causar efeitos tóxicos em todo o organismo da mulher (Belew, 1999; Ciganda & Laborde, 2003). Estimativas feitas com dados do extinto Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS) sobre abortos incompletos e com estatísticas de clínicas particulares do Sul e Nordeste brasileiros revelam que a prática do aborto aumentou de quase um milhão, em 1970, para cerca de três milhões, em 1985 (Coutinho, 1998).

Um estudo realizado por Moreira et al. (2001) caracterizou sócio-economicamente as mulheres que utilizavam recursos farmacológicos para tentar induzir aborto e verificou que 74,8% delas provinham de classe sócio-econômica baixa, sem rendimentos próprios ou recebendo até um salário mínimo por mês. Quanto à instrução apresentada, 61,1% tinham 1º grau incompleto ou eram analfabetas. A faixa etária modal foi de 19 a 30 anos, e o grupo étnico prevalente, mulato ou negro. Observou-se que os recursos mais comumente utilizados nas tentativas de aborto foram os chás ou infusões de plantas medicinais (Moreira et al., 2001; Mengue et al., 1998).

Dados obtidos no serviço pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS) de diversas capitais brasileiras apontaram as dez principais plantas utilizadas como emenagogas/

Tabela 1. Relação das dez plantas mais utilizadas como emenagogas/abortivas por pacientes do Serviço Pré-natal do Sistema Único de Saúde do Brasil, segundo Mengue et al., 1997.

Nº	Nome popular	Nome Científico	Família
1	sene	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	Fabaceae
2	arruda	<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutaceae
3	boldo	<i>Peumus boldus</i> Molina	Monimiaceae
4	buchinha-do-norte cabacinha	<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn.	Cucurbitaceae
5	marcela	<i>Egletes viscosa</i> (L.) Less. <i>Achyrocline satureioides</i> (Lam.) DC.	Asteraceae
6	canela	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl.	Lauraceae
7	quina-quina	<i>Coutarea hexandra</i> (Jacq.) K. Schum.	Rubiaceae
8	cravo	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry	Myrtaceae
9	aroeira	<i>Astronium urundeuva</i> (Allemão) Engl.	Anacardiaceae
10	agoniada	<i>Himatanthus lancifolius</i> (Müll. Arg.) Woodson	Apocynaceae

abortivas por pacientes grávidas (Mengue et al., 1997). Os dados de cada uma destas plantas encontram-se resumidos na Tabela 1. Estudos sobre a toxicidade reprodutiva das plantas de número 1 a 4 serão relatados seguir, enquanto que para as plantas de número 5 a 10 não foram encontrados dados sobre a utilização durante a gestação.

A arruda (*Ruta graveolens* L. – Rutaceae) é uma das plantas mais comumente utilizadas para indução de aborto no Brasil (Mengue et al., 1997) e em outros países da América (Ciganda & Laborde, 2003), embora seja endêmica da região Mediterrânea (Kong et al., 1988). São contraditórios os dados existentes com relação aos efeitos da arruda sobre os diferentes períodos gestacionais. O extrato alcoólico de *R. graveolens* administrado a ratas no período pré-implantação causou redução no número de células do blastocisto e retardo no desenvolvimento embrionário (Gutiérrez-Pajares et al., 2003).

Um extrato clorofórmico de partes da planta administrado a animais no mesmo período gestacional demonstrou significativa atividade anti-fertilidade (Kong et al., 1988). Por outro lado, Freitas et al. (2005) administraram um extrato hidroalcoólico a camundongos fêmeas no período pré-implantação e não encontraram alterações na implantação dos embriões. Resultados semelhantes já haviam sido relatados por Rao et al. (1988). No entanto, verificou-se que se administrado no início da organogênese, o extrato pode ter causar fetotoxicidade (Freitas et al., 2005). Ainda, que espécies do gênero *Ruta* podem causar alterações no aspecto físico, redução no desenvolvimento dos reflexos e redução da força ou função neuromuscular de ratos neonatos cujas mães receberam extratos durante o período da organogênese (Sá et al., 2000).

O *Peumus boldus* Molina – Monimiaceae, conhecido como boldo-verdadeiro, é natural do Chile e freqüentemente confundido, no Brasil, com o falso-boldo (*Coleus barbatus*

(Andrews Benth. – Lamiaceae) (Mengue et al., 2001). Um estudo observou alterações anatômicas e nos blastocistos quando extratos de *P. boldus* foram administrados durante a gestação, bem como alguma atividade abortiva (Almeida et al., 2000). Ainda, verificou-se que o falso-boldo, quando administrado a animais no período pré-implantação causa um aumento significativo da perda embrionária. Um possível mecanismo para a ação anti-implantação do falso-boldo seria um efeito relaxante sobre a mobilidade tubária, interferindo, assim, no transporte do embrião em direção ao útero e sua posterior implantação (Almeida & Lemonica, 2000).

Popularmente conhecida como cabacinha ou buchinha, a *Luffa operculata* (L.) Cogn. – Cucurbitaceae está entre as dez plantas mais utilizadas como abortivas no Brasil (Mengue et al., 1997). Registros de intoxicações com buchinha foram realizados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT-SC) entre 1984 e 1997. Estas intoxicações ocorreram em mulheres com idade entre 19 e 26 anos e estão, de modo geral, relacionadas a tentativas de aborto (Schenkel et al., 2003). Estudos demonstram que outras espécies do gênero *Luffa* possuem atividade abortiva, antitumoral, imunomoduladora e inibidora de síntese protéica (Ng et al., 1992a; Ng et al., 1992b; Ng et al., 1993). Em estudo recente, o decocto de buchinha administrado a camundongos fêmeas no período da implantação dos embriões causou uma redução na taxa de natalidade (Barilli et al., 2005).

3.2 Laxantes Estimulantes

Problemas de constipação são muito comuns em mulheres grávidas, podendo afetar até 38% das pacientes nesta condição (Jewell & Young, 2000). Estes problemas estão relacionados principalmente com alterações fisiológicas decorrentes da gravidez, como a ação de hormônios específicos sobre a mobilidade intestinal (Baron et al., 1993).

Algumas espécies vegetais são potencialmente perigosas na gravidez, especialmente aquelas que contêm antraquinonas, classificadas como laxantes estimulantes, tais como: sene (*Senna alexandrina* Mill – Fabaceae), cáscara (*Rhamnus purshiana* DC. – Rhamnaceae), frângula (*Rhamnus frangula* L. – Rhamnaceae), ruibarbo (*Rheum* L. – Polygonaceae) e aloe (*Aloe* L. – Asphodelaceae). Estas plantas fazem parte da constituição de inúmeros produtos presentes no mercado nacional, tanto em apresentações simples quanto em associações. O sene é o laxante antranóide mais utilizado mundialmente (Robbers & Tyler, 1999) e também, freqüentemente utilizado em tentativas de aborto (Mengue et al., 1997).

Produtos que possuem antraquinonas na sua composição devem ser evitados durante a gravidez (Shulz et al., 2002; Duke, 1985), principalmente, no primeiro trimestre (ESCOP; 2003), período em que ocorre a organogênese e durante o qual podem acontecer malformações em períodos curtos de exposição. As antraquinonas podem induzir contrações uterinas (Conover, 2003; Belew, 1999), aumentar o fluxo sanguíneo para o útero e seus anexos, ampliando o risco de perda do feto (Shulz et al., 2002), bem como podem passar para o leite materno e causar efeitos indesejáveis, como espasmos, no bebê (Duke, 1985).

3.3 Produtos utilizados contra enjôos – Gengibre

Tsui et al. (2001) demonstraram que o principal problema que as mulheres grávidas buscam solucionar quando iniciam um tratamento com produtos de origem vegetal é o enjôo matinal. O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe – Zingiberaceae) é utilizado há séculos pela medicina tradicional chinesa para aliviar enjôos matutinos em mulheres grávidas (Tsui et al., 2001). Existem estudos que comprovam sua eficácia no tratamento de náuseas e vômitos na gravidez quando comparado com placebo, porém seu mecanismo de ação ainda não está esclarecido (Marcus & Snodgrass, 2005; Vutyavanich et al., 2001).

Verificou-se que o gengibre causa perda embrionária acima do normal quando administrado a ratas durante a gestação, porém também há um aumento no peso dos fetos remanescentes (Wilkinson, 2000). Esta planta é aprovada para o uso na prevenção de enjôos do movimento (cinetose), na dose de 2g/dia (WHO, 1999). No entanto, existem muitas divergências em relação ao seu potencial teratogênico. Um estudo realizado por Weidner & Sigwart (2000) verificou que um extrato etanólico de gengibre administrado a ratas grávidas não causou danos à mãe ou ao feto em desenvolvimento.

Constituintes do gengibre são apontados como sendo potenciais indutores de apoptose em células humanas (Myoshi et al., 2003). O remodelamento do cérebro fetal e de outros de seus órgãos não deixa de ser um processo apoptótico, portanto são necessários estudos que elucidem se os constituintes do gengibre podem ou não interferir

neste processo (Marcus & Snodgrass, 2005). O gengibre contém substâncias que inibem a enzima 5-lipoxigenase e possivelmente a ciclooxigenase (Kiuchi et al., 1992). Desta forma, alguns de seus prováveis efeitos adversos seriam semelhantes aos dos antiinflamatórios não esteroidais, como inibição da agregação plaquetária, redução do tempo de coagulação e surgimento de úlceras gástricas (Marcus & Snodgrass, 2005).

Mulheres utilizando anticoagulantes ou em período próximo ao do trabalho de parto devem fazer uso do gengibre com cautela. Apesar dos estudos sobre a toxicidade reprodutiva do gengibre ainda não serem conclusivos, alguns autores defendem seu uso, baseando-se na medicina tradicional chinesa e alegando que milhares de mulheres indianas grávidas alimentam-se de grandes quantidades de gengibre diariamente, sem que isto tenha sido relacionado com qualquer efeito nocivo aos fetos (Belew, 1999).

3.4 Substâncias estimulantes do sistema nervoso central

Algumas substâncias isoladas de plantas possuem importantes propriedades estimulantes do sistema nervoso central (SNC). Dentre estas podemos citar a efedrina, substância presente em plantas do gênero *Ephedra* – Ephedraceae, utilizada como descongestionante nasal, estimulante do SNC e broncodilatador de forma indiscriminada até algum tempo (Foster, 1999). Faz parte da Lista de substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos e sua comercialização é sujeita a controle especial (BRASIL, 1998). O uso de efedrina por mulheres grávidas é desaconselhado, pois não está definida a segurança de seu uso durante o período pré-natal (Conover, 2002).

As metilxantinas, grupo de estimulantes do SNC bastante conhecido, têm como principais representantes a cafeína, a teobromina e a teofilina. A cafeína está presente nas sementes de *Coffea arabica* L. – Rubiaceae e é a substância estimulante mais consumida no mundo (Rates, 2003). Estima-se que cerca de 75% das mulheres grávidas nos Estados Unidos da América (EUA) consomem bebidas contendo cafeína (Eskenazi, 1999). Incluem-se neste grupo, além da *Coffea arabica* L., outras plantas que contêm cafeína, como outras espécies de *Coffea*, erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. – Aquifoliaceae), chá-preto e chá-verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze – Theaceae), cola (*Cola nitida* Schott & Endl. – Sterculiaceae) e guaraná (*Paullinia cupana* Kunth – Sapindaceae). Diversos estudos relacionam o consumo de cafeína no período pré-natal com danos observados em fetos. A cafeína atravessa a barreira placentária (Clausson et al., 2002), diminui o fluxo sanguíneo para a placenta (Kirkinen, 1983) e é metabolizada mais lentamente por mulheres grávidas do que pelas não grávidas (Knutti, 1982). No entanto, torna-se difícil quantificar a cafeína ingerida devido a variações na fonte (café, chá, etc), volume ingerido da bebida, concentração e o modo de preparo da bebida (Bracken et al., 2003).

A cafeína é apontada como causadora de redução no peso dos bebês recém-nascidos (Klebanoff et al., 2002; Vlazjinac et al., 1997), porém não existe consenso com relação a este fato (Santos et al., 1998). Alguns autores acreditam que a redução no tamanho e peso dos bebês pode ser confundida com o efeito da nicotina sobre os fetos, visto que fumar é um hábito bastante comum em mulheres que consomem grandes quantidades de cafeína (Bracken et al., 2003; Clausson et al., 2002). Outros autores acreditam que a redução no peso dos bebês é pequena demais para ser considerada clinicamente relevante (Bracken et al., 2003). Estudos em mulheres grávidas demonstram não haver relação entre o consumo moderado de cafeína no período pré-natal e alterações no desenvolvimento fetal (Bicalho & Filho, 2002; Clausson et al., 2002; Grosso et al., 2001). Também são contraditórios os dados referentes à um aumento no número de abortos espontâneos (Tolstrup et al., 2003; Wen et al., 2001; Klebanoff et al., 1999; Fernandes et al., 1998; Fenster et al., 1997). Burdan et al. (2003) demonstraram que a associação cafeína e paracetamol, apresentação de venda sem prescrição no mercado, causa retardo no crescimento intra-uterino de animais de forma dose-dependente, sendo que o mesmo não ocorre quando estas duas substâncias são administradas isoladamente.

3.5 Fitoterápicos com ação sobre o SNC

Alguns dos medicamentos fitoterápicos mais comercializados atualmente possuem ação sobre o SNC, e devem ser evitados por mulheres grávidas principalmente pela de dados sobre a segurança de sua utilização nesta situação. No Brasil, com a publicação da Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos (BRASIL, 2004b), diversos medicamentos passaram a ter sua comercialização condicionada à apresentação de receita médica, entre eles aqueles contendo: equinacea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench – Asteraceae), hipérico (*Hypericum perforatum* L. – Clusiaceae), tanacetato (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. – Asteraceae), ginkgo (*Ginkgo biloba* L. – Ginkgoaceae), cava-cava (*Piper methysticum* G. Forst – Piperaceae), ou valeriana (*Valeriana officinalis* L. – Valerianaceae).

O tanacetato (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. – Asteraceae) é utilizado no tratamento de dores de cabeça e de estômago, irregularidades no ciclo menstrual e febre. Seu maior valor na terapêutica, no entanto, está no tratamento da enxaqueca e da artrite (Foster, 1999). Deve ser evitado por mulheres grávidas, pois suas folhas possuem potencial atividade emenagoga (DerMarderosian & Beutler, 2002).

Popularmente conhecido como hipérico ou erva-de-são-joão, o *Hypericum perforatum* L. – Hypericaceae é indicado na redução dos sintomas de pacientes com depressões leves a moderadas (Lecrubier et al., 2002; Linde et al., 1996) e sua atividade é comparável à de antidepressivos sintéticos (Brenner et al., 2000; Woelk, 2000; Wheatley, 1997). A erva-de-são-joão tem sido utilizada por diferentes

populações há milhares de anos sem que problemas de teratogenicidade tenham sido diretamente relacionados ao seu uso (Rayburn et al., 2001a). Estudos buscando avaliar diferenças no crescimento, desenvolvimento, maturação física e capacidade cognitiva de animais expostos a extratos de hipérico no período pré-natal não encontraram alterações com relação aos animais que receberam placebo no mesmo período (Rayburn et al., 2001a; Rayburn et al., 2001b). Outro estudo sugere que o hipérico não causa toxicidade materna nem redução no índice de implantação (Borges et al., 2005). Entretanto, Gregoretti et al. (2004) demonstraram que animais que receberam extratos de hipérico durante a gravidez e a lactação tiveram filhotes com severos danos renais e hepáticos. Estas lesões também foram observadas em animais cujas mães só receberam os extratos após o parto, durante a lactação. De fato, a hiperforina, mas não a hipericina, foi encontrada em amostras de leite coletado de uma mulher recebendo hipérico para tratamento de sua depressão pós-parto, embora nenhuma destas substâncias tenha sido detectada no sangue do lactente (Klier et al., 2002). Não foram encontradas alterações no peso corporal de bebês cujas mães estavam utilizando hipérico durante o período de lactação, nos seus primeiros anos de vida (Lee et al., 2003).

Grande parte dos autores concorda que os estudos desenvolvidos até agora não são suficientes para garantir a segurança do uso do hipérico por gestantes (Conover, 2003; Goldman & Koren, 2003). Além disso, por ser um indutor do citocromo P450, uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo de diversos medicamentos, apresenta várias interações medicamentosas (Dostalek et al., 2005).

A equinacea, ou suas três espécies terapêuticamente intercambiáveis (Gallo et al., 2000) *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea palida* (Nutt.) Nutt. e *Echinacea angustifolia* DC. – Asteraceae, é indicada no tratamento e profilaxia de infecções do trato respiratório superior, gripe comum (Brinkeborn et al., 1999) e como imunostimulante ou imunomoduladora (Maass et al., 2005; Freier et al., 2003), embora não haja consenso com relação à sua eficácia (Caruso & Gwaltney, 2005; Yale & Liu 2004; Barret, 2003). Um estudo realizado por Gallo et al. (2000) para avaliar a segurança da equinacea em mulheres grávidas, demonstrou que não há um aumento significativo no número de malformações observadas após o nascimento. No entanto, há evidências de que a equinacea pode reduzir o número de fetos viáveis em animais (Chow et al., 2005) e de algum modo afetar a placenta, sendo o seu uso contra-indicado durante a gravidez (Pinn & Pallett, 2002). Além disso, sua utilização por mais de oito semanas consecutivas pode causar hepatotoxicidade (Miller, 1998).

A espécie *Valeriana officinalis* L. (Valerianaceae) possui propriedades sedativas, e é indicada para ansiedade moderada e distúrbios do sono (WHO, 1999). ESCOP, 2003). A administração de valepotriatos isolados de *V. officinalis* durante o

período de gestação de ratas causou retardo na ossificação de alguns fetos (Tufik et al., 1994). Para outros fitoterápicos com ação no SNC, amplamente utilizados pela população, como gincó e cava-cava não foram encontrados estudos sobre segurança durante a gravidez de (Blumenthal, 1998).

4. DISCUSSÃO

Vários fatores podem estar relacionados a uma crescente procura por plantas medicinais e fitoterápicos como recurso terapêutico. Entre estes, a decepção com tratamentos convencionais, os efeitos indesejáveis causados pelo uso abusivo e/ou incorreto de medicamentos sintéticos, o fato de que parte da população mundial não tem acesso aos medicamentos industrializados ou à crença popular de que o que é “natural” é inofensivo (Rates, 2001), bem como o reconhecimento de que muitos destes produtos possuem eficácia comprovada (Lapa et al., 2003). Produtos de origem vegetal possuem constituição química complexa, sendo possível que alguns dos seus constituintes não tenham sido identificados ou que ainda não se conheça suas ações sobre o organismo. Isso faz com que seja necessário um maior cuidado na administração destes produtos. Deve-se levar em conta, também, que as plantas medicinais podem interferir na atividade de outros medicamentos sintéticos eventualmente utilizados pela gestante.

A aceitação dos fitoterápicos pela comunidade médica e a integração da fitoterapia na medicina científica somente ocorrerá se estes produtos atenderem aos critérios de eficácia, segurança e qualidade exigidos para os medicamentos convencionais (Rates, 2001). Dentre os critérios de segurança necessários estão os estudos sobre a toxicidade reprodutiva dos produtos fitoterápicos, que incluem uma avaliação das ações sobre a fertilidade e a performance reprodutiva para os produtos administrados durante a gametogênese e fecundação; elucidação dos efeitos adversos sobre os fetos durante a vida intra e extra-uterina para os produtos administrados durante a gestação; e determinação dos efeitos adversos sobre a mãe, o parto e o desenvolvimento pós-natal para os produtos administradas neste período (BRASIL, 1996).

O Rio de Janeiro é o único Estado brasileiro que possui uma legislação sobre a utilização de plantas medicinais por mulheres grávidas. A Resolução da Secretaria de Estado de Saúde/RJ N° 1757 (BRASIL, 2002), leva em conta o potencial tóxico, teratogênico e abortivo de diversas espécies vegetais medicinais e visa a esclarecer a população em geral e aos profissionais de saúde sobre o risco do uso indiscriminado de espécies medicinais. Ainda, contra-indica o uso interno de drogas vegetais medicinais durante o primeiro trimestre de gestação e lactação, cujos efeitos toxicológicos não tenham sido investigados, bem como de produtos que tenham efeitos tóxicos comprovados.

A utilização de plantas medicinais por diversas populações há milhares de anos é considerada por alguns autores e órgãos reguladores como um indicio de segurança, porém efeitos como teratogenicidade ou outras evidências mais sutis de toxicidade reprodutiva nem sempre são facilmente associadas ao uso destes produtos pela população leiga. Dessa forma, estudos detalhados avaliando os efeitos sobre a mãe e o feto são necessários, mesmo para produtos utilizados tradicionalmente.

Este estudo verificou que para a maioria das plantas medicinais não há dados a respeito da segurança de uso durante a gravidez. Os dados existentes são escassos e muitas vezes contraditórios. Dessa forma, a principal orientação para as mulheres grávidas é não utilizar qualquer medicamento, seja ele de origem vegetal ou não, sem o conhecimento prévio do seu médico. Aos profissionais da saúde cabe informar às mulheres o risco da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos na gravidez, chamando atenção para o perigo potencial da automedicação. Se o emprego destes produtos se fizer necessário, que seja pelo menor período de tempo possível. Em todos os casos, é indispensável uma análise detalhada da situação da paciente e uma avaliação da relação risco-benefício.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, E.R.; MELO, A.M.; XAVIER H. Toxicological Evaluation of the Hydro-alcohol Extract of the Dry Leaves of *Peumus boldus* and boldine in Rats. *Phytotherapy Research*. v.14, n.2, p.99-102, 2000.
- ALMEIDA, F.C.G.; LEMONICA, I.P. The toxicity of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *J Ethnopharmacol*. v.73, n.1-2, p.53-60, 2000.
- BARILLI, S.L.S.; SANTOS, S.T.; MONTANARI, T. Efeito do decocto dos frutos de buchinha-do-norte (*Luffa operculata* Cogn.) sobre a reprodução feminina e o desenvolvimento embrionário e fetal. In: SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (17: 2005: Porto Alegre). *Livro de resumos*, Porto Alegre: UFRGS, 2005. p.539, resumo 099.
- BARON, T.H.; RAMÍREZ, B.; RICHTER, J.E. Gastrointestinal Motility Disorders During Pregnancy. *Ann Intern Med*. v.118, n.5, p.366-75, 1993.
- BARRET, B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phyto-medicine*. v.10, n.1, p.66-8, 2003.
- BELEW, C. Herbs and Childbearing woman. *J. Nurse Midwifery*. v.44, n.3, p.231-52, 1999.
- BICALHO, G.G.; FILHO, A.A.B. Peso ao nascer e influência do consumo de cafeína. *Rev Saúde Pública*. v.36, n.2, p.180-7, 2002.
- BLUMENTHAL, M. *The Complete German Commission E Monographs: the-rapeutic guide to herbal medicines*. Austin: American Botanical Council, 1998. 685p.

- BORGES, L.V.; CARMO, J.C.; PETERS, V.M.; LAS CASAS, L.; GUERRA, M.O. A toxicidade do *Hypericum perforatum* administrado a ratas prenhes. *Rev Assoc Med Bras.* v.51, n.4, p.206-8, 2005.
- BRACKEN, M.B.; TRICHE, E.W.; BELANGER, K.; HALLENBRAND, K.; LEADERER, B.P. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiology.* v.157, n.5, p.456-66, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 344, Anexo I de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, 01.02.1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Portaria 116, de 08 de agosto de 1996. Diário Oficial da União, 12.08.1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Portaria 48, de 16 de março de 2004a. Diário Oficial da União, 18.03.2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução RE n° 89, de 16 de março de 2004b. Diário Oficial da União, 19.03.2004.
- BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Resolução n° 1757, de 18 de fevereiro de 2002. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro, 20.02.2002.
- BRENNER, R.; AZBEL, V.; MADHUSOODANAN S.; PAWLOWSKA, M. Comparison of an Extract of *Hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther.* v.22, n.4, p.411-9, 2000.
- BRINKEBORN, R.M.; SHAH, D.V.; DEGENRING, F.H. Echinaforce and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Phytomedicine.* v.6, n.1, p.1-6, 1999.
- BURDAN, F. Intrauterine growth retardation and lack of teratogenic effects of prenatal exposure to the combination of paracetamol and caffeine in Wistar rats. *Reproduct Toxicol.* v.17, n.1, p.51-8, 2003
- CARUSO, T.J.; GWALTNEY, J.M. Treatment of the common cold with echinacea: a structured review. *Clin Infect Dis.* v.40, n.6, p.807-10, 2005.
- CHOW, G.; JOHNS, T.; MILLER, S.C. Dietary *Echinacea purpurea* during murine pregnancy: effect on maternal hemopoiesis and fetal growth. *Biol Neonate.* v.89, n.2, p.133-8, 2005.
- CIGANDA, C.; LABORDE, A. Herbal infusions used for induced abortion. *J Toxicol Clin Toxicol.* v.41, n.3, p.235-9, 2003.
- CLAUSSON, B.; GRANATH, F.; EKBORN, A.; LUNDGREN, S.; NORDMARK, A.; SIGNORELLO, L.B.; CNATTIGIUS, S. Effects of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiology.* v.155, n.5, p.429-36, 2002.
- CONOVER, E.A. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* v.17, n.2, p.237-51, 2003.
- CONOVER, E.A. Over-the-counter products: nonprescription medications, nutraceuticals and herbal agents. *Clin Obstet Gynecol.* v.45, n.1, p.89-98, 2002.
- COUTINHO, E.M. *O Descontrole da Natalidade no Brasil.* Salvador: Memorial das Letras; 1998.
- DERMARDEROSIAN, A.; BEUTLER, J.A. *Review of Natural Products.* 3. Ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 2002. 869p.
- DOSTALEK, A.M.; PISTOVCAKOVA, A.J.; JURICA, B.J.; TOMANDL, B.J.; INHART, C.J.; SULCOVA, A.A.; HADASOVA, E. Effect of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 activity in perfused rat liver. *Life Sci.* v.78, n.3, p.239-44, 2005.
- DUKE, J. *Crc handbook of medicinal herbs.* Boca Raton: Crc; 1985. 677p.
- E/S/C/O/P monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products.* 2 Ed. Exeter: ESCOP; 2003. 556p.
- ESKENAZI, B. Caffeine – filtering the facts. *N. Engl J Med.* v.341, n.22, p.1688-9, 1999.
- FENSTER, L.; HUBBARD, A.E.; SWAN, S.H.; WINDHAM, G.C.; WALLER, K.; HIATT, R.A.; BENOWITZ, N. Caffeinated beverages, decaffeinated coffee, and spontaneous abortion. *Epidemiology.* v.8, n.5, p.515-23, 1997.
- FERNANDES, O.; SABHARWAL, M.; SMILEY, T.; PASTUSZAK, A.; KOREN, G.; EINARSON, T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reproduct Toxicol.* v.12, n.4, p.435-44, 1998.
- FOSTER, S. *Tyler's Honest Herbal a sensible guide to the use of herbs and related remedies.* 4 Ed. New York: The Haworth Herbal Press, 1999. 442p.
- FREIER, D.O.; WRIGHT, K.; KLEIN, K.; VOLL, D.; DABIRI, K.; COSULICH, K.; GEORGE, R. Enhancement of the humoral immune response by *Echinacea purpurea* in female Swiss mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* v.25, n.4, p.551-60, 2003.
- FREITAS, T.G.; AUGUSTO, P.M.; MONTANARI, T. Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception.* v.71, n.1, p.74-7, 2005.
- GALLO, M.; KOREN, G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on Echinacea. *Can Fam Physician.* v.47, p.1727-8, 2001.
- GALLO, M.; SARKAR, M.; AU, W.; PIETRZAK, K.; COMAS, B.; SMITH, M.; JAEGER, T.V.; EINARSON, A.; KOREN, G. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med.* v.160, n.20, p.3141-3, 2000.
- GOLDMAN, R.D.; KOREN, G. Taking St. John's wort during pregnancy. *Can Fam Physician.* v.49, p.29-30, 2003.
- GREGORETTI, B.; STEBEL, M.; CANDUSSIO, L.; CRIVELLATO, E.; BARTOLI, F.; DECORTI, G. Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* v.200, n.3, p.201-5, 2004.
- GROSSO, L.M.; ROSENBERG, K.D.; BELANGER, K.; SAFTLAS, A.F.; LEADERER, B.; BRACKEN, M.B. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. *Epidemiology.* v.12, n.4, p.447-55, 2001.

- GUTIÉRREZ-PAJARES, J.L.; ZÚÑIGA, L.; PINO, J. *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reproduct Toxicol.* v.17, n.6, p.667-72, 2003.
- JEWELL, D.J.; YOUNG, G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* v.2, CD001142, 2000.
- KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; KOIVULA, A.; VOURI, J.; PUUKKA, M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* v.147, n.8, p.939-42, 1983.
- KIUCHI, F.; IWAKAMI, S.; SHIBUYA, M.; HANAOKA, F.; SANKAWA, U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm Bull.* v.40, n.2, p.387-91, 1992.
- KLEBANOFF, M.A.; LEVINE, R.J.; CLEMENS, J.D.; WILKINS, D.G. Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol.* v.155, n.1, p.32-7, 2002.
- KLEBANOFF, M.A.; LEVINE, R.J.; DERSIMONIAN, R.; CLEMENS, J.D.; WILKINS, D.G. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N. Engl J Med.* v.341, n.22, p.1639-44, 1999.
- KLIER, C.M.; SCHAFER, M.R.; SCHMID-SIEGEL, B.; LENZ, G.; MANNEL, M. St. John's (*Hypericum perforatum*) – is it safe during breastfeeding? *Pharmacopsychiatry.* v.35, n.1, p.29-30, 2002.
- KNUTTI, R.; ROTHWEILER, H.; SCHLATTER, C. The effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Arch Toxicol Suppl.* v.5, p.187-92, 1982.
- KONG, Y.C.; LAU, C.P.; WAT, K.H.; NG, K.H.; BUT, P.P.H.; CHENG, K.F.; WATERMAN, P.G. Antifertility principle of *Ruta graveolens*. *Planta Med.* v.55, n.2, p.176-8, 1988.
- LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; GODINHO, R.O.; NOGUEIRA, T.C.M.L. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHEKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 5 Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC; 2003. p.248-62.
- LECRUBIER, Y.; CLERC, G.; DIDI, R.; KIESER, M. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* v.159, n.8, p.1361-6, 2002.
- LEE, A.; MINHAS, R.; MATSUDA, N.; LAM, M.; ITO, S. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry.* v.64, n.8, p.966-8, 2003.
- LINDE, K.; RAMIREZ, G.; MULROW, C.D.; PAULS, A.; WEIDENHAMMER, W.; MELCHART, D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* v.313, n.7052, p.253-8, 1996.
- MAASS, N.; BAUER, J.; PAULICKS, B.R.; BÖHMER, B.R.; ROTH-MAIER, D.A. Efficiency of *Echinacea purpurea* on performance and immune status in pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* v.89, n.7-8, p.244-52, 2005.
- MARCUS, D.M.; SNODGRASS, W.R. Do no Harm: Avoidance of herbal medicine during pregnancy. *Obstet & Gynecol.* v.105, n.5, p.1119-22, 2005.
- MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P. Uso de plantas medicinais na gravidez. In: Anseverino ATV, Spreitzer DI, Schüler-Faccini L. *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre: Editora da Universidade; 2001. p.422-50.
- MENGUE, S.S.; SCHENKEL, E.P.; DUNCAN, B.B.; SCMHMIDT, I. Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception.* v.57, n.2, p.93-7, 1998.
- MENGUE, S.S.; SCHENKEL, E.P.; MENTZ, L.A.; SCHMIDT, M.I. Espécies vegetales utilizadas por embarazadas con el objeto de provocar la menstruación (Encuesta a siete ciudades de Brasil). *Acta Farmacéutica Bonaerense.* v.16, n.2, p.251-8, 1997.
- MILLER, L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* v.158, n.20, p.2200-11, 1998.
- MOREIRA, L.M.A.; DIAS, A.L.; RIBEIRO, H.B.S.; FALCÃO, C.L.; FELÍCIO, T.D.; STRINGUETTI, C.; SANTOS, M.D.F. Associação entre o uso de abortifacientes e defeitos congênitos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v.23, n.8, p.517-21, 2001.
- MYIOSHI, N.; YOSHIMASA, N.; YASUHIRO, U.; MASAKO, A.; YOSHIO, O.; KOJI, U.; OSAWA, T. Dietary ginger constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in Human T lymphoma Jurkat cells. *Cancer Lett.* v.199, n.2, p.113-9, 2003.
- NG, T.B.; CHAN, W.Y.; YEUNG, H.W. Proteins with abortifacient, ribosome inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-AIDS activities from *Cucurbitaceae* plants. *Gen Pharmacol.* v.23, n.4, p.575-90, 1992 (a).
- NG, T.B.; CHAN, W.Y.; YEUNG, H.W. The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (*Cucurbitaceae*). *Gen Pharmacol.* v.24, n.3, p.655-8, 1993.
- NG, T.B.; WONG, R.N.; YEUNG, H.W. Two proteins with ribosome-inactivating, cytotoxic and abortifacient activities from seeds of *Luffa cylindrica* roem (*Cucurbitaceae*). *Biochem Int.* v.27, n.2, p.197-207, 1992 (b).
- PINN, G.; PALLETT, L. Herbal medicine in pregnancy. *Complement Ther Nurs Midwifery.* v.8, n.2, p.77-80, 2002.
- RAO, V.S.N.; MENEZES, A.M.S.; GADELHA, M.G.T. Antifertility screening of some indigenous plants of Brasil. *Fitoterapia.* LIX(1), p.17-20, 1988.
- RATES, S.M.K. METILXANTINAS. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHEKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 5 Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC; 2003. p.885-901.
- RATES, S.M.K. Uso racional de fitoterápicos. *Revista Afargos*. Edição especial, 2001.
- RAYBURN, W.F.; GONZALEZ, C.; CHRISTENSEN, D.; HARKINS, T.L.; KUPIEE, T.C. Impact of hypericum (St.-John's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol.* v.23, n.6, p.629-37, 2001 (b).

- RAYBURN, W.F.; GONZALEZ, C.; CHRISTENSEN, D.; STEWART, J. Effects of prenatally administered hypericum (St. John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *Am J Obstet Gynecol.* v.184, n.2, p.191-5, 2001 (a).
- ROBBERS, J.E.; TYLER, V.E. *Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. New York: Haworth Herbal Press; 1999. 287p.
- SÁ, R.Z.; REY, A.; ARGANÁREZ, E.; BINDSTEIN, E. Perinatal toxicology of *Ruta chalepensis* (Rutaceae) in mice. *J Ethnopharmacol.* v.69, n.2, p.93-8, 2000.
- SANTOS, I.; VICTORIA, C.G.; HUTTLY, S.; MORRIS, S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cad Saúde Pública.* v.14, n.3, p.523-30, 1998.
- SCHENKEL, E.P.; ZANNIN, M.; MENTZ, L.A.; BORDIGNON, S.A.L.; IRGANG, B. Plantas tóxicas. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHEKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 5 Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC; 2003. p.959-93.
- SHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. *Fitoterapia Racional: Um Guia de Fitoterapia para as Ciências da Saúde*. Barueri: Manole; 2002. 386p.
- TOLSTURP, J.S.; KJAER, S.K.; MUNK, C.; MADSEN, L.B.; OTTESEN, B.; BERGHOLT, T.; GRONBAEK, M. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Human Reproduct.* v.18, n.12, p.2704-10, 2003.
- TSUI, B.; DENNEHY C.E.; TSOUROUNIS, C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am J Obstet Gynecol.* v.185, n.2, p.433-7, 2001.
- TUFIK, S.; FUJITA, K.; SEABRA, M.L.V.; LOBO, L.L. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacology.* v.41, n.1-2, p.39-44, 1994.
- VLAJINAC, H.D.; PETROVIC, R.R.; MARINKOVIC, J.M.; SINPETIC, S.B.; ADANJA, B.J. Effect of caffeine intake during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiol.* v.145, n.4, p.335-8, 1997.
- VUTYAVANICH, T.; KRAISARIN, T.; RUANGSRI, R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet & Gynecol.* v.97, n.4, p.577-82, 2001.
- WEIDNER, M.S.; SIGWART, K. Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reprod Toxicol.* v.15, n.1, p.75-80, 2000.
- WEIER, K.M.; BEAL, M. Complementary therapies as adjuncts in the treatment of postpartum depression. *J Midwifery Womens Health.* v.49, n.2, p.96-104, 2004.
- WEN, W.; SHU, X.O.; JACOBS, D.R.J.; BROWN, J.E. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology.* v.12, n.1, p.38-42, 2001.
- WHEATLEY, D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients — a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry.* v.30, n.2, p.77-80, 1997.
- WHO – World Health Organization monographs on selected medicinal plants. v.1 Geneva: 1999. 289p.
- WILKINSON, J.M. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* v.14, n.6, p.507-12, 2000.
- WOELK, H. Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomized controlled trial. *BMJ.* v.321, n.7260, p.536-9, 2000.
- YALE, S.H.; LIU, K. *Echinacea purpurea* therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* v.164, n.11, p.1237-41, 2004.