

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS DURANTE A  
GRAVIDEZ E RISCO PARA MALFORMAÇÕES  
CONGÊNITAS**

---

**Viviane Ribeiro Campesato**

**UFRGS**

**2005**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS DURANTE A GRAVIDEZ E RISCO PARA  
MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS**

VIVIANE RIBEIRO CAMPESATO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia  
Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do Grau de  
Doutor em Ciências

Orientadora: Profa. Dra. Lavinia Schüler-Faccini

Porto Alegre  
Agosto de 2005

**Este trabalho é dedicado  
ao Eduardo, com imenso  
amor e carinho**

**De tudo, ao meu amor serei atento  
Antes, e com tal zelo, e sempre, e tanto  
Que mesmo em face do maior encanto  
Dele se encante mais meu pensamento.**

**Quero vivê-lo em cada vão momento  
E em seu louvor hei de espalhar meu canto  
E rir meu riso e derramar meu pranto  
Ao seu pesar ou seu contentamento.**

**E assim, quando mais tarde me procure  
Quem sabe a morte, angústia de quem vive  
Quem sabe a solidão, fim de quem ama**

**Eu possa dizer do meu amor (que tive):  
Que não seja imortal, posto que é chama  
Mas que seja infinito enquanto dure.**

*Vinicius de Moraes*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

### **AOS MEUS PAIS**

Esta conquista também é de vocês!!! Vocês que tudo me deram e que de muito se privaram para que eu pudesse chegar onde cheguei... Pelo carinho que sempre me dedicaram e por todo o apoio que me proporcionaram aqui vai o meu amor e reconhecimento eternos...

### **À MINHA MÃE**

Anjo transformado em mulher... Minha melhor amiga e companheira inseparável de todas as horas. Lembra quantas vezes conversamos e me aconselhastes a seguir em frente? Obrigada por jamais permitir que o desânimo me dominasse. Contigo aprendi que cada obstáculo pode ser transformado em orgulhosas realizações!!!

### **AO MEU PAI**

Meu exemplo de vida. Tanta coisa passamos juntos... Quantos ensinamentos em tuas humildes, mas sábias palavras. Obrigada por me mostrar que em cada experiência existe uma lição a ser aprendida. Obrigada por ser meu PAI e por estar comigo sempre!!!

### **AOS MEUS IRMÃOS**

Se hoje cheguei até aqui, não foi por mero acaso e sim porque pude contar com vocês, pessoas maravilhosas, únicas e especiais. Obrigada pelas demonstrações de carinho, afeto e pela amizade e incentivo proporcionados em todos os momentos da minha vida.

### **À LAVÍNIA**

4 anos intensos onde juntas encaramos este desafio... Posso dizer com muito orgulho que valeu à pena cada minuto que desfrutei da tua companhia. Por isso quero te agradecer não só pela orientação absolutamente irretocável, mas por todo o carinho, confiança e generosidade com que me brindaste ao longo de todo este período.

## AO EDUARDO

Como explicar sentimentos que a linguagem não expressa e emoções que as palavras não conseguem traduzir? Eu realmente posso dizer que é maravilhoso te ter ao meu lado...

Obrigada pelo AMOR e pelo CARINHO presente em todas as horas; pelo APOIO incansável durante todos os momentos; pelas palavras de INCENTIVO que me acompanham nas escolhas que faço; pela AMIZADE e COMPANHEIRISMO que me proporcionas cada dia que passa; pela CUMPLICIDADE em dividir comigo a mais simples das idéias, o mais puro dos sentimentos; pela PACIÊNCIA em me acompanhar, em me ouvir e me compreender; pela LEALDADE e SINCERIDADE que nunca me falta; pelo PRAZER incomensurável que é estar em tua companhia, e, por todas as virtudes que faz de ti único e inigualável em cada gesto, em cada momento. Este trabalho é dedicado a ti porque fizestes dele uma realidade... Tu que em nenhum momento mediu esforços para que eu pudesse escrever cada linha contida aqui. Tu que sempre me fez acreditar que nada é impossível e que todos os momentos podem ser eternos...

O que mais posso dizer... a não ser que, simplesmente:

TE AMO!!!

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Júlio César Loguercio Leite coordenador do ECLAMC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por toda ajuda e apoio prestados e pelo bom humor e otimismo em todas as horas, fazendo com que o trabalho se tornasse mais do que prazeroso.

Às minhas queridas e amadas Dra. Valéria Wellausen Fleck e Dra. Elisabeth Cardoso Pereira, médicas pediatras coordenadoras do ECLAMC da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela simpatia, credibilidade, pela fantástica acolhida e por toda a demonstração de carinho.

Ao Prof. Dr. Gilberto de Lima Garcias pela valiosíssima contribuição e coordenação do trabalho na cidade de Pelotas, por todo empenho no fornecimento dos resultados e pela simpatia absolutamente ímpar.

À Profa. Dra. Lílian Auler Mentz pelo auxílio na identificação das espécies de plantas e pela ajuda prestada.

À Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino pelas palavras sempre gentis e afetuosas.

Aos meus inestimáveis bolsistas de iniciação científica Paula Vianna Nunes, Simone Matiotti, Leovegildo Pablo Tondello Martins e Maria Luisa Conceição Sanchotene pelo empenho e imprescindível colaboração na coleta dos resultados.

Às “poderosas” voluntárias colaboradoras e guerreiras Ângela Piccoli Ziegler, Ana Paula Boccasius, Ingrid Hartmann, Tatiana Bianchi, Rosana Manique, Melissa Steigleder e Letícia Grüdtner pela maravilhosa contribuição, dedicação e boa vontade.

Às minhas colegas de doutorado Wakana, Edenir, Lenice, Letícia e Rossana pelo convívio amigável.

Aos meus queridos amigos e amigas com quem sempre posso contar. Alguns conhecidos de longa data, outros nem tanto, mas que nem por isso deixaram de ser importantes durante esta caminhada. Obrigada pelas palavras de incentivo e pelo apoio em muitas ocasiões.

Ao Secretário do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS Elmo Cardoso e sua fiel escudeira Ellen Fernanda Nunes de Oliveira pela paciência e competente auxílio que me acompanham desde a época do Mestrado.

À Vânia Naomi Hirakata e à Daniela Benzano Bumaguin do GPPG do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo desenvolvimento das análises estatísticas dos resultados e pela preciosa ajuda.

A todos os profissionais e companheiros da Escola Porto Idiomas pela valiosa contribuição, amizade e pelo imenso auxílio prestados.

A todos os examinadores dos ECLAMCs de Porto Alegre e Pelotas no período de 2002 a 2004 pelos exames clínicos.

Aos Funcionários das maternidades do Hospital de Clínicas e Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelos momentos descontraídos.

Aos Professores e Funcionários do Departamento de Genética da UFRGS.

À todas as mães que fizeram parte deste estudo.



E a todas aquelas pessoas que, de uma forma ou de outra, ajudaram a construir este trabalho. Vocês fizeram parte de um período da qual sentirei saudades e que foi no mínimo

MARAVILHOSO.

A todos vocês o meu MUITO OBRIGADA!!!

**“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram,**

**mas na intensidade com que acontecem.**

**Por isso existem momentos inesquecíveis,  
coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”**

*Fernando Pessoa*

Este trabalho foi realizado nas dependências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>13</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>15</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>17</b>
<b>Capítulo 1 - INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>19</b>
<b>1.1. Plantas Medicinais.....</b>	<b>20</b>
1.1.1 Histórico.....	20
1.1.2 A toxicidade das plantas medicinais.....	21
1.1.3 O uso de substâncias de origem vegetal.....	22
1.1.4 O mercado de fitoterápicos.....	24
1.1.5 Legislação e comercialização.....	25
1.1.6 O problema da qualidade e segurança dos fitoterápicos.....	27
<b>1.2 Defeitos Congênitos.....</b>	<b>31</b>
1.2.1 Definição e características.....	31
1.2.2 Causas e prevenção dos defeitos congênitos.....	32
1.2.3 Mortalidade infantil e defeitos congênitos.....	33
1.2.4 O ECLAMC.....	35
<b>1.3 Teratogênese.....</b>	<b>37</b>
1.3.1 Definições e princípios.....	37
1.3.2 Mecanismos de teratogênese.....	38
1.3.3 A dificuldade de investigação da teratogenicidade em humanos.....	38
1.3.4 Estratégias para a detecção de teratógenos.....	40
1.3.5 Evidências experimentais de teratogenicidade envolvendo plantas medicinais e seus usos na medicina popular.....	42
<b>1.4 O uso de medicamentos e automedicação durante a gravidez.....</b>	<b>50</b>
1.4.1 Uso de fitoterápicos como antidepressivos e/ou ansiolíticos.....	51
1.4.2 O uso de fitoterápicos na prática do aborto.....	54
<b>1.5 Justificativas.....</b>	<b>57</b>
<b>1.6 Objetivos.....</b>	<b>58</b>
<b>1.7 Considerações éticas.....</b>	<b>59</b>

<b>Capítulo 2 - CHARACTERIZATION OF THE UTILIZATION OF MEDICINAL PLANTS BY PREGNANT WOMEN IN SOUTHERN BRAZIL.....</b>	<b>60</b>
<b>Capítulo 3 - THE USE OF SUBSTANCES OF VEGETABLE ORIGIN AS ABORTIVE AND THE RISK OF CAUSING CONGENITAL MALFORMATIONS.....</b>	<b>79</b>
<b>Capítulo 4 – DISCUSSÃO GERAL.....</b>	<b>97</b>
<b>Capítulo 5 - BIBLIOGRAFIA GERAL.....</b>	<b>103</b>
<b>Anexo 1 – Questionário e termo de consentimento (modelo).....</b>	<b>124</b>
<b>Anexo 2 – Ficha padrão do ECLAMC.....</b>	<b>130</b>
<b>Anexo 3 – Ata de aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....</b>	<b>132</b>
<b>Anexo 4 – Relação dos casos de bebês de mães que consumiram chás com suposta atividade abortiva ou suspeita de risco para a gestação.....</b>	<b>134</b>

## **Lista de abreviaturas**

OMS: Organização Mundial da Saúde

SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária

MS: Ministério da Saúde

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas

SNC: Sistema Nervoso Central

## **Resumo e Abstract**

---

## RESUMO

A utilização de plantas com fins medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Estas plantas são comercializadas apoiadas em propagandas que prometem benefícios seguros, já que se trata de “fonte natural”. Porém, muitas vezes as supostas propriedades terapêuticas anunciadas não possuem validade científica ou por não terem sido investigadas, ou por não terem tido suas ações farmacológicas comprovadas em testes científicos. Por outro lado, existem evidências significativas em experimentos em animais que muitas substâncias de origem vegetal são potencialmente embriotóxicas ou teratogênicas. Dentro deste contexto, realizamos um estudo do tipo caso-controle de base hospitalar e multicêntrico com o propósito de elucidar os potenciais riscos relacionados ao uso de fitoterápicos em geral, antidepressivos e/ou ansiolíticos de origem vegetal e plantas medicinais com suposta atividade abortiva, com o aparecimento de malformações congênitas maiores nos bebês de gestantes expostas.

O presente trabalho tem por objetivo estimar a frequência do uso de plantas medicinais e seus derivados durante a gestação, particularmente as com potencialidades abortivas e as com efeito sobre o Sistema Nervoso Central, descrevendo as principais substâncias utilizadas e as razões de seu uso. Tais frequências foram comparadas entre 443 mães de bebês portadores de defeitos congênitos maiores e 443 mães de bebês normais.

De acordo com os resultados obtidos observou-se que 156 (17,6%) puérperas relataram usar algum tipo de fitoterápico e que 300 (33,9%) usaram substâncias de origem vegetal exclusivamente para tratar sintomas de depressão e/ou ansiedade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles no consumo destas substâncias. Porém, 176 (39,7%) mães de bebês malformados e 110 (24,8%) mães de controle utilizaram plantas com potencialidades abortivas ( $p < 0,001$ ).

O conjunto destas observações evidenciou que o uso de fitoterápicos e ansiolíticos/antidepressivos de origem vegetal durante a gestação, não parece estar associado ao aparecimento de defeitos congênitos maiores nesta amostra. No entanto, a observação de que as mães de crianças malformadas utilizaram mais chás considerados abortivos ou suspeitos de algum tipo de risco para a gestação, sugere uma associação entre o uso destas substâncias e o desfecho malformação congênita maior na população

estudada. Estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente, pois podem significar uma ação teratogênica do composto vegetal, ou podem dever-se à co-existência de outros fatores teratogênicos relacionados à tentativa de aborto.



## ABSTRACT

The utilization of plants with medicinal purposes to the treatment, cure and prevention of diseases is one of the oldest medicinal practice of mankind. Those plants are commercialized supported by advertisement which promises safe benefits, since they are a “natural source”. Although, many times the so-called announced therapeutic properties do not have scientific value, either because they have not been investigated or because they have not been had their pharmacological actions established by scientific tests. On the other hand, there are significant evidences in experiences with animals that many substances from vegetable derivation are, potentially, embryotoxic or teratogenic. In this context, we accomplished a case-control study with hospital and multicentric base in order to elucidate the potency risks related to the phytomedicines use in general, antidepressant and/or anxiolytic with vegetable origin and medicinal plants with the so-called abortion activity, with the appearance of major congenital malformations in babies whose expectants were exposed.

The present work has, as its goal, to estimate the frequency of the medicinal plants use and their derivatives during the pregnancy, specially those with abortion potential and those with effects over the Central Nervous System, describing the main used substances and the reasons of their use. The frequencies were compared among 443 mothers of major congenital defects bearer babies and 443 mothers of normal babies.

According to the results, which were obtained, it was observed that 156 (17.6%) of the expectants reported to use some kind of phytomedicines and that 300 (33.9%) used substances with vegetal origin exclusively to treat depression symptoms and/or anxiety. There was no statistically significant difference between the cases and controls in those substances consumption. Although, 176 (39.7%) of mothers of children with congenital malformations, and 110 (24.8%) of mothers of control used plants with abortion potential ( $p < 0.001$ ).

The group of these observations showed that the use of phytomedicines and anxiolytic/antidepression with vegetable origin during the pregnancy does not seem to be related to the appearance of major congenital defects in this sample. However, the observation that mothers of malformed children used more so-called abortion teas or suspects of some kind of risk to the pregnancy, suggests an association among the use of

those substances and the upshot major congenital malformation in the studied population. These results must be carefully interpreted because they can mean a teratogenic action of the vegetable compound or they can be supposed to duty to other teratogenic factors co-existence related to the abortion attempt.

# Capítulo 1

## Introdução Geral

---

## 1.1 PLANTAS MEDICINAIS

### 1.1.1 Histórico

Desde os primórdios das primeiras civilizações os vegetais fazem parte da vida do homem e sua importância é medida pela intensidade de seu uso. Os primeiros documentos escritos que evidenciam o uso de produtos vegetais na terapêutica datam dos séculos II e III antes da era cristã (Da Cunha, 2003). O relato dos historiadores mostra que as plantas foram utilizadas como fonte de alimento, de materiais para vestuário, habitação, utilidades domésticas, defesa e ataque, na produção de meios de transporte, como utensílios para manifestações artísticas, culturais e religiosas e também como meio restaurador da saúde (Schenkel *et al*, 2004a). Índícios históricos fornecem evidências de que a grande preocupação do homem era com a manutenção da integridade física dando importância primeiramente ao alívio da dor e a cura de doenças do corpo através do uso de produtos de origem natural (Di Stasi, 1996).

Com o desenvolvimento e aprimoramento da utilização dos recursos naturais, os indivíduos da espécie humana passaram a adquirir informações sobre o uso de plantas e suas virtudes terapêuticas. Inúmeras espécies vegetais foram incorporadas à medicina tradicional e amplamente empregadas na cura de várias afecções humanas. Seu uso empírico era seguido de avaliação, mesmo que rústica e grosseira, dos sinais e sintomas que apareciam após seu consumo, até selecionar pela qualidade de respostas se determinada espécie seria útil ou não. Este conhecimento passou a ser disseminado por diversos povos e nações sendo acumulado ao longo dos séculos (Di Stasi, 1996).

No Brasil o registro da utilização de plantas medicinais data da época de seu descobrimento, porém sabe-se que os índios que aqui viviam já detinham o conhecimento terapêutico das plantas oriundas da flora nacional (Reis *et al.*, 2004). Com a chegada dos primeiros colonizadores o tratamento e a cura das doenças passaram a ser realizados através de outras práticas e rituais ministrados não só pelos pajés e xamãs indígenas mas também por curandeiros, benzedeiros, puxadores ou massagistas, raizeiros ou ervateiros, médicos espirituais, feiticeiros, parteiras e outros (Savastano & Di Stasi, 1996; Elizabetzky & Souza, 2004).

Ainda que vários gêneros de plantas estivessem sendo utilizados como medicamento, permanecia desconhecido o princípio ativo responsável por sua ação terapêutica. Somente no final do século XVIII a estrutura dos constituintes ativos dos produtos de origem natural dotados de propriedades medicinais começou a ser isolada e determinada (Da Cunha, 2003). Assim até o século XIX, os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extratos vegetais, constituindo a parte qualitativamente mais importante dos recursos medicamentosos daquela época (Schenkel *et al.*, 2004a).

Com a introdução da objetividade e metodologia experimental muito deste conhecimento empírico começou a ser comprovado cientificamente, constituindo a base para o uso de produtos naturais como matéria-prima para a síntese de substâncias bioativas, especialmente fármacos de origem vegetal (Barreiro *et al.*, 2004). Desta forma as plantas com propriedades terapêuticas ou tóxicas adquiriram fundamental importância na medicina popular (Silva & Ritter, 2002) que permearam e ainda permeiam a origem do conhecimento e dos procedimentos básicos utilizados atualmente na pesquisa científica e na prática da medicina moderna (Di Stasi, 1996).

### **1.1.2 A toxicidade das plantas medicinais**

A busca pela solução de vários males e doenças humanas tornou o uso de plantas medicinais cada vez mais difundido e empregado inclusive nos dias de hoje. O conceito de “natural” fez com que este tipo de medicamento passasse a ser utilizado de forma mais ampla no tratamento de doenças humanas, baseando-se em uma suposição de que produtos naturais não causariam danos e que, por conseqüência, não representariam perigo à saúde (Di Stasi, 1996; Mengue *et al.*, 2001).

Cabe ressaltar que a planta medicinal utilizada em medicamentos é um agente xenobiótico, ou seja, um composto estranho ao organismo humano e como tal os produtos de sua biotransformação são potencialmente tóxicos, não tendo somente efeitos imediatos e facilmente correlacionados com sua ingestão, e sim efeitos que se instalam a longo prazo e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico severo, algumas vezes fatal (Lapa *et al.*, 2004).

O uso pouco cuidadoso de plantas medicinais, como a utilização da planta errada por identificação incorreta, por exemplo, tem muitas vezes, causado intoxicações (Schenkel *et al.*, 2004a). Somente em 2002, foram registrados 1.728 casos de intoxicação humana por plantas no país, onde a Região Sul foi responsável por 35,7% destes casos. Entre os grandes centros desta, Porto Alegre destaca-se como a cidade com o maior número de registros, sendo a sua quase totalidade na zona urbana (SINITOX, 2002).

Pode-se indentificar dois tipos de efeitos adversos relacionados ao uso de plantas medicinais. O primeiro é considerado intrínseco a estas plantas e pode ser relacionado a sua toxicidade, a uma super dosagem e/ou a interação com outros fármacos. O extrínseco está relacionado a sua manufatura e a problemas como a incorreta identificação da planta utilizada, falta de padronização na preparação, contaminação, substituição e adulteração de plantas, preparação e/ou dosagem incorreta, etc (Calixto, 2000).

Adicionalmente outros fatores, como uso de plantas frescas, temperatura, luminosidade, disponibilidade de água e nutrientes adequados, período e método de coleta, transporte, embalagem, idade e parte da planta coletada, entre outros, podem interferir na qualidade e conseqüentemente no valor terapêutico dos fitoterápicos (Calixto, 2000).

Dentro deste contexto, a questão de segurança na utilização dos recursos da medicina popular parece de fácil abordagem. No entanto, a discussão de sua eficácia é bem mais complexa. Deve-se considerar que os medicamentos exercem seus efeitos não apenas em função de fenômenos físico-químicos e bioquímicos, conhecidos ou não, mas também como produtos da civilização, que atuam dentro de um contexto sócio-cultural (Schenkel *et al.*, 1985).

### **1.1.3 O uso de substâncias de origem vegetal**

O Brasil é o país com a maior diversidade genética do mundo (Guerra & Nodari, 2004), apesar da maior parte das espécies medicinais cultivadas em nosso território ser exótica, domesticada em seus ecossistemas naturais e apresentar características de plantas heliófitas (pioneiras). A maioria é de origem mediterrânea, tendo sido trazidas para cá durante o processo de colonização. Adicionalmente, várias espécies nativas tem sido largamente empregadas pela população cujo conhecimento acerca do uso medicinal foi desenvolvido inicialmente por comunidades indígenas do país (Reis *et al.*, 2004).

Na maioria das vezes a utilização de plantas medicinais é estimulada por maneiras pouco criteriosas, seja pela propaganda e divulgação nos meios de comunicação e pela atuação fraca dos organismos estatais responsáveis pela vigilância sanitária, seja como um recurso terapêutico alternativo, isento de efeitos indesejáveis, e desprovido de toxicidade ou contra-indicação (Silva & Ritter, 2002; Lapa *et al.*, 2004). Outros indicadores do amplo uso de plantas medicinais são o comércio intenso em locais públicos e a venda de suas formas derivadas simples em farmácias, supermercados e outros estabelecimentos (Simões *et al.*, 1998).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) 65 a 80% da população que vive em países em desenvolvimento depende essencialmente das plantas para o cuidado primário da saúde (Calixto, 2000). Estes dados vêm ao encontro do contexto brasileiro. Em nível nacional apenas 20% da população é responsável por 63% do consumo de medicamentos sintéticos disponíveis, sendo que o restante encontra nos produtos de origem natural a principal ou a única fonte de recursos terapêuticos (Di Stasi, 1996). Desta forma é inegável que a população de baixa renda recorre às plantas medicinais como único lenitivo para seus males (Lapa *et al.*, 2004).

Segundo Capasso *et al.* (2000), o crescente interesse na utilização de plantas medicinais tem como fatores principais:

- (i) o desenvolvimento de novas doenças, com sérias complicações, na qual ainda não existe um tratamento adequado;
- (ii) a crença de que remédios herbários são inócuos quando comparados com drogas convencionais;
- (iii) a idéia de que por serem produtos naturais, são seguros;
- (iv) a especial atenção dada aos fitoterápicos através de movimentos ecológicos nos países ocidentais;
- (v) a crença de que estes produtos são melhores que as drogas sintéticas.

No Brasil o uso de plantas medicinais é promovido também pela crise econômica que afeta o país, aliada ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, ao alto custo dos medicamentos industrializados e a uma tendência dos consumidores a utilizarem produtos de origem natural decorrente de uma “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos (Simões *et al.*, 1998).

Quanto à produção de medicamentos, as plantas medicinais são utilizadas de forma mais generalizada das seguintes maneiras (Schenkel *et al.*, 2004a):

- (i) como fornecedora de substâncias ativas isoladas;
- (ii) como extratos purificados ou selecionados, centrados em grupos específicos de substâncias;
- (iii) como extratos totais, padronizados em relação a uma substância, um grupo de substâncias ou a uma especificação determinada;
- (iv) como droga íntegra, rasurada ou moída, destinada à preparação extemporânea de infusos ou decoctos aquosos (chás).

#### **1.1.4 O mercado de fitoterápicos**

As informações existentes sobre a magnitude do mercado de compostos de origem vegetal são bastante controversas e pouco precisas. Estima-se que o mercado mundial de drogas de origem vegetal alcance cifras em torno de US\$ 12,4 bilhões e que o consumo somente no continente Europeu seja responsável por aproximadamente 50% deste mercado (Guerra & Nodari, 2004). Já outras estimativas mostram que o mercado mundial de produtos farmacêuticos movimenta US\$ 320 bilhões/ano, dos quais US\$ 20 bilhões são originados de substâncias ativas derivadas de plantas (Robbers *et al.*, 1996 *apud* Guerra & Nodari, 2004).

Dados disponíveis revelam que do total de espécies vegetais encontradas no planeta apenas 15 a 17% foram estudadas quanto ao seu potencial medicinal (Soejarto, 1996), sendo que pouco mais de 13.000 plantas são mundialmente usadas como fármacos ou fonte destes (Tyler, 1994 *apud* França, 2004). A taxa de crescimento médio anual de fitoterápicos no mundo é de 10% enquanto o crescimento anual de mercado de medicamentos sintéticos gira em torno de 7% ou menos (ABIFITO, 2004).

No Brasil o crescimento do mercado de fitoterápicos é da ordem de 15% ao ano, um setor que movimenta anualmente R\$ 1 bilhão e emprega mais de 100 mil pessoas (ABIFITO, 2005). Atualmente, o mercado brasileiro encontra-se em crescimento estando entre os dez maiores mercados de substâncias de origem vegetal do mundo (Petrovick *et al.*, 1999).



Levando-se em conta que apenas 8% das espécies vegetais da flora brasileira foram estudadas em busca de compostos bioativos e que 1.100 espécies de um total de aproximadamente 55.000 catalogadas foram avaliadas em suas propriedades medicinais (Garcia *et al.*, 1996 *apud* Guerra & Nodari, 2004), pode-se ter uma idéia da magnitude do potencial do mercado de fitoterápicos e fitofármacos brasileiro e do quanto ele pode se expandir.

### **1.1.5 Legislação e comercialização**

O processo legal de regulação e legislação de fitoterápicos muda de país para país, onde cada um deles adotou suas normas atendendo às condições locais. Enquanto em alguns países a regulamentação é bastante estabelecida, em outros estes produtos são vistos como alimentos, não sendo permitidas indicações terapêuticas (Marques & Petrovick, 2004). A razão disto envolve principalmente aspectos sócio-culturais e ainda o fato de medicamentos de origem natural raramente serem estudados cientificamente (Calixto, 2000).

No Brasil muitas foram as tentativas de regulamentação da utilização das plantas medicinais como medicamentos. Porém somente em 1929 com a edição da primeira Farmacopéia Brasileira o uso de tais plantas como matéria-prima farmacêutica foi oficializado. Deste período em diante, a revisão da literatura demonstra a publicação de inúmeros atos oficiais como decretos, portarias e leis que buscaram uma regulamentação para a produção e comercialização destes produtos (Marques & Petrovick, 2004).

Assim os medicamentos cujos princípios ativos são exclusivamente derivados de drogas vegetais possuem uma legislação específica - Portaria 6/1995 da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde (MS), reformulada pela Portaria 1029/1998 e finalmente substituída pela Resolução de Diretoria Colegiada nº 48 de 16/03/2004 – que regulamenta as condições para registro e comercialização destes medicamentos em todo o território nacional (Brasil, 1995; 1998b; 2004). Este regulamento que institui e normatiza o registro de medicamentos fitoterápicos define:

**Fitoterápico** – medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e

segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações técnico-científicas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

**Princípio ativo de medicamento fitoterápico** – substância ou classes químicas (por exemplo, alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos afeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico.

**Matéria-prima vegetal** – planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivados de droga vegetal.

**Droga vegetal** – planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

**Derivado de droga vegetal** – produtos de extração da matéria-prima vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco, e outros.

**Marcador** – componente ou classe de compostos químicos (por exemplo, alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presente na matéria-prima vegetal, idealmente o próprio princípio ativo, e preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.

Um outro fato relevante é a comercialização de chás medicinais com fins alimentícios. A portaria da SVS do MS de nº 519 de 26/06/1998 (Brasil, 1998a), delimita os conceitos da interface entre o uso terapêutico e o alimentício de plantas, permitindo o registro para preparações extemporâneas, definindo:

**Chás** – produtos constituídos de partes de vegetais, inteiras, fragmentadas ou moídas, obtidos por processos tecnológicos adequados a cada espécie, utilizados exclusivamente na preparação de bebidas alimentícias por infusão ou decocção em água potável, não podendo ter finalidades farmacoterapêuticas. Esta portaria institui ainda a proibição da exposição para venda e comercialização, ao consumidor final, dos chás a granel não sendo permitida qualquer informação que atribua indicação medicamentosa e/ou terapêutica, de forma direta ou indireta (Brasil, 1998a). Nesta portaria está incluída ainda uma lista de espécies para as quais se admite a aplicação dos requisitos citados acima e que podem ser objeto de solicitação de registro imediata. No entanto, segundo alguns

autores, a inclusão de certas plantas em tal listagem é polêmica. Para Melo *et al.* (2004) existe uma contradição em classificar uma planta medicinal como um simples produto alimentício, pois para a maioria das espécies comercializadas como tal, há comprovação de atividade terapêutica e para algumas há contra-indicações (Melo *et al.*, 2004). É o caso do boldo (*Peumus boldus* Molina), também conhecido como boldo chileno, que possui efeitos tóxicos devido à presença do ascaridol, uma substância que pode levar a complicações como irritação renal a seus usuários, além de ser contra-indicado durante a gestação (Newal *et al.*, 1996 *apud* Marques & Petrovick, 2004).

Adicionalmente, outros fatores não menos importantes devem ser levados em consideração no que se refere ao emprego e comercialização destas plantas. As condições de coleta e armazenamento, as variações de tempo e lugar, o processamento do material e as embalagens utilizadas, são processos básicos que podem fazer diferença quanto à segurança e qualidade do produto. Da mesma forma, a correta identificação destas plantas torna-se um ponto importante, já que existem espécies bastante diferentes, que recebem nomes populares iguais, e outras morfologicamente semelhantes, com composição química bastante diversa (Simões *et al.*, 1998).

De acordo com as exigências legais, seria de se esperar de um produto fitoterápico uma constância na qualidade com conhecimento de sua eficácia e dos riscos potenciais. No entanto, muitos destes produtos são comercializados de maneira ilegal, e outros não atendem às exigências legais, não havendo, muitas vezes, uma fiscalização mais rigorosa na comercialização destes produtos. Devido a todos estes problemas e para a finalidade desta exposição, fitoterápicos, remédios vegetais, remédios herbários ou simplesmente plantas medicinais sob qualquer forma ou processamento, considerados como medicamento para uso na espécie humana, não serão abordados de forma diferenciada no presente estudo.

### **1.1.6 O problema da qualidade e segurança dos fitoterápicos**

Apesar da flora brasileira representar mais de 20% das espécies de plantas conhecidas no mundo, pouco tem sido feito no Brasil para estudar o seu potencial como fonte de novas drogas, moléculas ou material para preparações farmacêuticas (Petrovick *et al.*, 1999). Assim, os produtos fitoterápicos tem sido, no caso do Brasil e de muitos outros

países, o suporte da indústria farmacêutica genuinamente nacional de pequeno e médio porte (Farias *et al.*, 1994 *apud* Reis *et al.*, 2004). Além disso, a qualidade das plantas medicinais e dos produtos fitoterápicos comercializados vem sendo afetada negativamente pelo aumento da demanda dos mesmos. Estudos demonstraram que cerca de 50% dos produtos fitoterápicos disponíveis no comércio no Brasil, apresentam alguma irregularidade devido a presença de matéria orgânica estranha, sujidades e insetos, problemas de identificação botânica, teores de fitocompostos abaixo do esperado, adulteração, etc (Reis *et al.*, 2004).

Na tentativa de avaliar a qualidade e segurança dos produtos fitoterápicos disponíveis no mercado dos principais centros urbanos do Brasil, algumas pesquisas têm sido direcionadas em prol destes aspectos e das normas vigentes.

Em 1996 foi realizado um levantamento com 105 produtos fitoterápicos de 60 empresas, comercializados em São Paulo, mostrando que apenas 8 destes produtos (7,6%) atendiam àquelas exigências legais (Marques, 1996 *apud* Marques & Petrovick, 2004).

Em 2001, uma pesquisa avaliou a qualidade higiênica de chás comercializados no município de São Paulo comparando com os parâmetros legais. Os resultados mostraram que 44,8% das amostras estavam em desacordo com a legislação cujas análises revelaram fragmentos de insetos (inteiros ou larvas), areia, pêlos de roedores, ácaros, penas de aves, vidro, metal, parasitos, entre outros (Lirio *et al.*, 2001).

A análise de 72 amostras de plantas medicinais de regiões produtoras do Estado do Paraná demonstrou que 79% do material coletado não se enquadrava às especificações legais para a utilização na forma de chá, para uso tópico ou para uso interno, consideradas, portanto, impróprias ao consumo humano. Em 95,83% das amostras foi detectada a presença de enterobactérias e outras bactérias Gram negativas (Zaroni *et al.*, 2004).

Um outro levantamento realizado em 54 farmácias na cidade do Recife avaliou a qualidade de produtos a base de três plantas medicinais de grande ocorrência. Todos os produtos analisados apresentaram alguma irregularidade, segundo os códigos oficiais, cujas causas de rejeição foram: ausência de bulas (95,83%); falta ou insuficiência de informações obrigatórias (95,83%); ausência de um dos constituintes químicos (20,83%) e excesso de constituintes indesejáveis (54,16%). Quanto à análise de elementos estranhos, todas as amostras foram reprovadas, pois superaram os índices permitidos (Melo *et al.*, 2004).

Em 1989, Mentz e Schenkel avaliaram as bulas e os mementos terapêuticos de produtos comercializados por indústrias do Rio Grande do Sul para verificar a coerência e a confiabilidade das indicações de doze plantas medicinais amplamente utilizadas no Estado e suas formas derivadas. Com uma exceção, os resultados evidenciaram que o material analisado não continha referências a efeitos indesejados, precauções ou contra-indicações. Os autores ressaltaram ainda que a continuidade da comercialização de produtos de saúde com deficiências de qualidade a longo prazo seriam prejudiciais à ampliação da utilização dos fitoterápicos como recurso terapêutico e à credibilidade da indústria farmacêutica nacional centrada em produtos naturais (Mentz & Schenkel, 1989).

Mais de uma década depois, um outro trabalho analisou as informações presentes nos textos de bulas de 65 produtos fitoterápicos mais vendidos em algumas farmácias de Porto Alegre. Foi constatado que parte da amostra não apresentou informações sobre reações adversas (42,4%), contra-indicações (24,2%), uso na gravidez e lactação (42,4%), interrupção do tratamento (78%) e ingestão concomitante com outras substâncias (70%). Poucas bulas continham a designação “medicamento fitoterápico”, indicando que grande parte dos produtos são considerados “alimentos” pelos seus fabricantes. Portanto, as bulas dos medicamentos fitoterápicos analisados não seguem as normas legais, são incompletas e deficientes de informação. Segundo os autores a ausência destas informações é comprometedor, pois pode induzir o pensamento de que os medicamentos fitoterápicos são produtos sem toxicidade e contra-indicações e que qualquer pessoa pode consumi-los, independente da idade ou estado de saúde, além de desrespeitarem a legislação vigente (Bello *et al.*, 2002).

Segundo Schenkel *et al.* (1985) e Simões *et al.* (1998), os limites e as dificuldades da incorporação das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica expõem os fatos de que:

- a maioria dos medicamentos vegetais não são efetivamente controlados quanto à sua qualidade;
- muito dos laboratórios tem ampliado as indicações existentes na medicina popular, freqüentemente omitindo efeitos indesejáveis e precauções já conhecidas;
- muitas plantas ofertadas no comércio são mal identificadas e encontram-se em mal estado de conservação;

- a maioria das plantas nativas não foi avaliada cientificamente quanto à segurança de sua utilização.

Os resultados obtidos nos trabalhos acima citados ilustram a preocupação diante de um cenário extremamente delicado no momento em que a produção de medicamentos fitoterápicos vem sendo considerada como uma importante alternativa para o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional.

## 1.2 DEFEITOS CONGÊNITOS

### 1.2.1 Definição e características

No que se refere ao significado da palavra, o adjetivo *congénito* é designado como inato ou nascido com o indivíduo (Houaiss & Villar, 2001). Do ponto de vista científico, mais especificamente do teratológico, o conceito de congênito se refere a defeitos que estão presentes ao nascimento, independente de causa ou patogênese e da idade gestacional (Baldasso, 2002; Kalter, 2003). Dentro deste contexto, o termo defeito congênito é definido como qualquer anomalia, seja ela morfológica ou funcional, que está presente no momento do nascimento. Em relação à patogenia, seus mecanismos de produção são especificamente pré-natais e sua ocorrência pode se dar antes da concepção (resultando em um zigoto afetado), durante o primeiro trimestre (afetando o desenvolvimento do embrião), ou ainda em etapas mais tardias da gestação (prejudicando o feto já mais desenvolvido) (Oakley, 1986; Castilla *et al.*, 1996; Kalter, 2003).

As anomalias estruturais presentes ao nascimento responsáveis por alterações durante o período da organogênese (até a 8ª semana de gestação), são denominadas malformações. Neste caso, o desenvolvimento dos tecidos e órgãos pode ser interrompido, retardado ou alterado, resultando em anormalidades persistentes capaz de limitar-se a uma região anatômica única, envolver um único sistema ou causar uma síndrome de malformações, a qual afeta vários sistemas (Baldasso, 2002). Ainda que as malformações ocorram no período neonatal precoce, muitas vezes seu diagnóstico só é realizado mais tardiamente, como é o caso, por exemplo, das cardiopatias congênitas (Opitz, 2000).

Para fins de diagnóstico, as malformações podem ser divididas em 2 grandes grupos: maiores e menores. As malformações ou anomalias congênitas consideradas maiores requerem tratamento médico-cirúrgico ou apresentam um impacto estético-social grave e geralmente são responsáveis por uma parcela considerável dos óbitos neonatais e infantis (Giugliani, 2002; Kalter, 2003). Atualmente sabe-se que as malformações maiores estão presentes em 3% a 5% dos recém-nascidos, tendo uma incidência maior nos fetos abortados. Por outro lado, as malformações menores, se referem às anomalias que geralmente não necessitam intervenção médica, ou seja, com pouca ou nenhuma consequência, seja ela cosmética, clínica ou social. Apesar de não apresentarem um

comprometimento significativo, este tipo de malformação afeta em torno de 15% dos nascimentos e seu reconhecimento é importante, pois frequentemente elas podem estar associadas a anomalias maiores, aumentando a probabilidade de representar um distúrbio mais generalizado para o embrião e/ou feto em desenvolvimento (De Castro, 2002; Kalter, 2003).

### 1.2.2 Causas e prevenção dos defeitos congênitos

Os defeitos congênitos podem ser de etiologia genética ou ambiental, apesar de, na maioria das vezes, representar um grupo heterogêneo de distúrbios onde se inter-relacionam fatores genéticos predisponentes e fatores ambientais desencadeantes (Castilla *et al.*, 1991; Castilla *et al.*, 1996). As estimativas das causas dos defeitos congênitos em humanos são apresentadas na Tabela I.

Tabela I – Etiologia estimada dos defeitos congênitos em humanos

Grupos de causa	%
Genéticas (monogênicas e cromossômicas)	13,5
Ambientais (agentes químicos, físicos e biológicos)	5,0
Multifatoriais (interação genes-ambiente)	20,0
Desconhecidas	65,0

Fonte: Schardein, 2000a; Kalter, 2003

Além disso, fatores como paridade, metrorragia, consangüinidade, etnia e nível sócio-econômico, parecem contribuir de forma significativa para o aparecimento de tais distúrbios do desenvolvimento (WHO, 1993; Canfield *et al.*, 1996; Castilla *et al.*, 1996; Shaw *et al.*, 2001; Shaw *et al.*, 2002).

Todas estas observações levam à sugestão de que as causas das malformações congênitas são variadas, intrínsecas e inespecíficas, porém muitas destas anomalias poderiam ser evitadas tomando-se medidas simples, efetivas e econômicas. Segundo Castilla *et al.* (1996), as medidas preventivas atuam em três diferentes momentos:



- (i) **prevenção primária** – ocorre fundamentalmente no período pré-conceptivo, evitando a ocorrência de defeitos congênitos principalmente em gestações de mulheres que tenham uma probabilidade aumentada, quando comparada com a da população;
- (ii) **prevenção secundária** – ocorre durante o período pré-natal e evita o nascimento de um embrião e/ou feto defeituosos, através de procedimentos como o aborto induzido;
- (iii) **prevenção terciária** – ocorre basicamente após o nascimento e procura evitar as complicações dos defeitos congênitos, melhorando a qualidade de vida de seus portadores, bem como suas possibilidades de sobrevivência.

Em países desenvolvidos a prevenção dos defeitos congênitos começou pelas medidas primárias, recorrendo-se às secundárias posteriormente. Já as medidas terciárias foram uma consequência das melhorias nos cuidados médicos, qualidade de vida e aceitação social da diversidade humana (Castilla *et al.*, 1996). Diferentemente, nos países subdesenvolvidos, a falta de planejamento faz com que muitas vezes medidas secundárias e terciárias sejam aplicadas às classes mais altas, sem passar pela etapa de prevenção primária, paradoxalmente mais econômica e eficiente. Deste ponto de vista, as ações de prevenção deveriam ser feitas centralizando-se na prevenção primária para as classes mais baixas, na secundária para as mais altas e na terciária para ambas (Castilla *et al.*, 1996).

### **1.2.3 Mortalidade infantil e defeitos congênitos**

No que se refere às taxas de mortalidade e natimortalidade, nos países desenvolvidos as anormalidades congênitas assumiram o primeiro lugar como causa da morte nesse período de vida e continuam evoluindo nos dias atuais. Nos Estados Unidos, por exemplo, os índices de óbitos infantis devido a malformações congênitas mostram-se crescentes com o passar dos anos: em 1910 foram 5%, em 1950 representaram 13,7% e no ano de 2000 chegaram a 20,7% do total de nascimentos. Isso se deve, principalmente, ao controle das doenças infecto-contagiosas e melhoria da assistência pré-natal (Kalter, 2003).

No Brasil a mortalidade infantil vem decrescendo sensivelmente ao longo dos anos, mesmo assim esta redução ainda encontra-se abaixo do considerado satisfatório. Isto se

deve, principalmente, a co-existência de duas subpopulações diferenciadas em relação ao nível sócio-econômico (geralmente atendidas por dois sistemas de saúde diferentes) (Castilla *et al.*, 1996), fazendo com que exista uma enorme discrepância nas taxas de mortalidade infantil brasileiras (Schüler-Faccini *et al.*, 2002). Em algumas regiões, estas taxas assemelham-se às de outros países subdesenvolvidos, porém em algumas outras localidades, como muitos municípios do Rio Grande do Sul e suas zonas urbanas, as taxas são similares às dos países desenvolvidos. Estes dados são muito provavelmente, resultantes da implementação de ações básicas da saúde infantil como vacinação, reidratação oral, padronização do tratamento das infecções respiratórias agudas, incentivo ao aleitamento materno e acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança (Leite & Schüler-Faccini, 2001; Schüler-Faccini *et al.*, 2002).

No Rio Grande do Sul, especificamente, o coeficiente de mortalidade infantil apresenta um sensível decréscimo nos últimos 30 anos, em média de 48,8 para 15 por 1.000 nascidos vivos (SES/DAS-RS, 2002). No entanto, ainda que exista um gradual incremento na atenção pré-natal, com conseqüente queda da mortalidade infantil como um todo em nosso Estado, os defeitos congênitos continuam a se situar entre as causas mais relevantes de morte no primeiro ano de vida. A Tabela II apresenta os principais diagnósticos na mortalidade infantil nos anos de 1970 a 2002.

Tabela II – Mortalidade infantil – principais grupos de causas no RS 1970 a 2002

Grupos de causa	1970 (%)	1999 (%)	2002 (%)
Perinatais	22,0	54,3	55,0
<b>Congênitas</b>	<b>4,9</b>	<b>18,4</b>	<b>21,1</b>
Respiratórias	20,7	9,0	6,2
Causas externas	0,5	4,1	4,6
infecciosas	23,6	5,3	4,3
Mal-definidas	14,4	3,8	4,3
Endócrino/nutricionais	5,9	1,9	1,4

Fonte: SES/DAS - RS, 2002

Desta forma, reconhece-se, contudo, que o estudo da natimortalidade é de grande importância na área da saúde pública, principalmente por se tratar de um sensível indicador

do nível de assistência pré-natal e ao parto. Além disso, permite revelar o impacto dos defeitos congênitos nos nascimentos, que aparecem como um problema emergente em nosso meio e que deve ser considerado.

#### **1.2.4 O ECLAMC**

Os estudos epidemiológicos dos defeitos congênitos nos fornecem hoje uma base de dados bastante confiável sobre as exposições de um feto e/ou embrião a determinados agentes, sejam eles químicos, físicos ou biológicos. De um modo geral, estes estudos tem se tornado uma poderosa ferramenta de saúde preventiva, capaz de medir o impacto dos defeitos congênitos em uma população, identificar suas possíveis causas, traçar estratégias a serem desenvolvidas e monitorar sua eficiência (Cordero, 1992).

Atualmente, muitas das investigações epidemiológicas, são realizadas por programas de monitoração de defeitos congênitos existentes em diversos países. Na América Latina, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) atua como um programa de investigação das malformações congênitas, suas causas e frequências. Trata-se de um sistema de investigação e vigilância clínica e epidemiológica das anomalias congênitas, de base hospitalar, seguindo a metodologia caso-controle, cujo principal objetivo e estratégia é a promoção de políticas de saúde para o estabelecimento de medidas preventivas dessas anomalias do desenvolvimento (Castilla & Orioli, 1983; ECLAMC, 2005).

Criado na Argentina em 1967, primeiramente como um projeto de pesquisa dentro do Ministério da Saúde, atualmente o ECLAMC opera através de cerca de 70 maternidades distribuídas em 10 países da América do Sul, tendo no Brasil vários hospitais participantes. Este programa conta também com uma rede voluntária de profissionais dedicados ao estudo das malformações, ajustando-se a um corpo de normas rígidas operacionais que garantem uma uniformidade de critérios, necessária para a comparação dos dados registrados nos mais diversos hospitais (ECLAMC, 2005).

A cada ano, o ECLAMC monitora, aproximadamente, 200.000 nascimentos, onde são registradas todas as malformações maiores ou menores em bebês pesando 500g ou mais. Dados pediátricos e maternos são coletados a partir de um protocolo específico e o exame clínico dos recém-nascidos segue uma criteriosa avaliação. Em cada hospital, para todo bebê examinado portador de algum tipo de anomalia, existe um bebê controle normal,

nascido vivo, do mesmo sexo e imediatamente após a criança malformada (Castilla & Orioli, 2004).

Finalmente, a abordagem epidemiológica dos defeitos congênitos através de programas como o ECLAMC torna-se de extrema importância, pois permite observar sistematicamente as flutuações nas frequências dos diferentes tipos de malformações, monitorando a ocorrência de riscos em determinadas regiões e vislumbrando a possibilidade de estabelecer estratégias de controle viáveis no que se refere a manutenção da saúde embrio-fetal (Castilla & Orioli, 2004).

## 1.3 TERATOGENESE

### 1.3.1 Definições e princípios

O século XX testemunhou uma série de fatos relacionados ao progresso industrial, desastres ecológicos, guerras, descobertas científicas e também presenciou o desenvolvimento da Ciência da Teratologia, que trouxe contribuições significativas para o entendimento das anormalidades físicas do recém-nascido. Dentro deste contexto, um agente teratogênico, ou simplesmente teratígeno, é definido como toda e qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, possa produzir uma alteração na estrutura ou na função da descendência (Dicke, 1989), bem como déficits neuro-comportamentais, retardo de crescimento e morte intra-uterina (Juchau, 1989; Adams, 1993; Briggs *et al.*, 1998).

A procura das causas de malformações congênitas nos organismos vivos continua sendo o principal objetivo da teratologia que segue alguns princípios básicos (Wilson, 1977; Schardein 2000a) para determinar a ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento, entre eles:

- (i) **Genótipo materno-fetal** – a suscetibilidade ou resistência à manifestação de um determinado agente teratogênico é influenciada diretamente pela absorção, metabolismo e distribuição na circulação materna, bem como pela transferência placentária e metabolismo fetal, que são características únicas de cada par mãe-feto em função da heterogeneidade genética;
- (ii) **Mecanismo específico de cada agente** – os teratógenos atuam em células e tecidos através de mecanismos específicos para iniciar uma seqüência de eventos de desenvolvimento anormal cujas principais manifestações são: malformações, crescimento retardado, déficit funcional e morte celular;
- (iii) **Estágio de desenvolvimento do conceito** – a suscetibilidade ao teratígeno varia de acordo com o período de desenvolvimento embrio-fetal, ou seja, os insultos em diferentes fases do desenvolvimento podem resultar em diversas seqüelas. Em humanos, o período de organogênese – 3<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana após a concepção – é considerado o mais crítico em relação aos erros da morfogênese. A partir da 8<sup>a</sup> semana de vida embrionária, a diferenciação de quase todos os

tecidos já se completou e o efeito nocivo dos agentes externos afetam principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC), bem como o crescimento do feto;

- (iv) **Relação entre dose e efeito** – a indução da teratogenicidade é diretamente proporcional ao aumento da dose do agente, variando desde a ausência do efeito até um nível totalmente letal.

### **1.3.2 Mecanismos de teratogênese**

Os agentes teratogênicos exercem suas atividades de maneiras específicas (mecanismos) no desenvolvimento de células e tecidos para iniciar uma seqüência de eventos de progressão anormal (patogênese). Seus mecanismos atuam direta ou indiretamente no funcionamento intra ou extracelular através de interferências relacionadas com: o processo mitótico, interações intercelulares, biossíntese de enzimas, modulação da expressão gênica, pH celular, balanço osmótico, matriz extracelular, crescimento tecidual, deficiência nutricional, aumento excessivo da morte celular e com os controles de metilação do DNA (Welsh, 1992; Rutledge *et al.*, 1997; Holliday, 1998; Rogers *et al.*, 2000). Estes mecanismos afetam eventos básicos do organismo em desenvolvimento causando manifestações do tipo: anormalidades cromossômicas, malformações estruturais, reabsorção ou aborto do embrião, interrupção da implantação do conceito, retardo de crescimento intra-uterino, deterioração funcional no neo-nato, anormalidades comportamentais, retardo mental e morte fetal (McElhatton, 1999).

### **1.3.3 A dificuldade de investigação da teratogenicidade em humanos**

Os estudos da teratogenicidade são extremamente complexos, principalmente se levarmos em conta os riscos teratogênicos potenciais aos quais a nossa população possa estar sujeita. Atualmente, estima-se que um ser humano possa estar exposto a pelo menos 5 milhões de diferentes substâncias químicas, sendo que destas apenas 1.500 foram testadas em animais e pouco mais de 40 tem ação teratogênica comprovada no homem (Shardein, 2000a).

Este pequeno número de agentes teratogênicos até agora identificados se deve principalmente às dificuldades de investigação de teratogenicidade em humanos, explicadas pelas seguintes razões (Ferguson *et al.*, 1997; Wells *et al.*, 1997):

- alguns compostos xenobióticos são teratogênicos em animais, mas não em humanos ou vice-versa.
- alguns xenobióticos são úteis para avaliação de prováveis mecanismos teratogênicos, devido aos seus efeitos bioquímicos, porém em humanos estes mecanismos podem ser improváveis;
- muitos xenobióticos são embriotóxicos em culturas animais, mas não são teratogênicos em animais ou humanos *in vivo*;
- a frequência de exposição humana a uma determinada substância xenobiótica durante a gravidez não é suficiente para permitir uma rigorosa avaliação do seu potencial teratogênico;
- alguns xenobióticos fazem parte de uma complexa mistura de contaminantes ambientais potencialmente teratogênicos, cujos mecanismos nunca serão completamente estabelecidos;
- metabólitos teratogênicos de agentes xenobióticos que não estão dissociados de seu composto principal podem não ser identificados como teratógenos em humanos;
- alguns xenobióticos que possuem atividade teratogênica, mutagênica e/ou carcinogênica em humanos ainda não foram suficientemente avaliados.

Com relação às vias de exposição, podemos identificar 3 formas através das quais os seres humanos estão sujeitos aos agentes químicos e físicos (Schardein, 2000b):

- (i) Domiciliar** - substâncias químicas utilizadas no ambiente doméstico e fontes radioativas;
- (ii) Ocupacional** – agentes cujo contato se dá no cotidiano profissional;
- (iii) Ambiental** – exposição a contaminantes na água, solo ou ar como poluentes, catástrofes ecológicas, depósitos de lixo tóxico, etc.

Assim, a avaliação do risco de novas moléculas ou de moléculas suspeitas de causar danos reprodutivos à população, baseia-se na importância de estabelecer, com segurança, os níveis de exposição permitidos para a espécie humana. Adicionalmente, os estudos relativos a teratogenicidade em humanos são publicados, em sua grande maioria, a partir de investigações em países desenvolvidos.

No Brasil, os estudos de teratogenicidade humana ainda são muitos escassos e a exposição de mulheres grávidas a agentes potencialmente teratogênicos, tem se tornado uma preocupação constante, em relação aos efeitos adversos que podem colocar em risco a saúde embrio-fetal. Dentro deste contexto, além de carecermos de informações e investigações científicas sobre a segurança de alguns agentes presentes em nosso meio, nosso país possui peculiaridades com conseqüências potenciais importantes e que portanto devem ser investigadas aqui.

### **1.3.4 Estratégias para a detecção de teratógenos**

Durante muitas décadas a placenta foi considerada como uma barreira protetora e intransponível que impedia a atuação de substâncias nocivas ao feto (Dally, 1998; Koren *et al.*, 1998) e esta idéia só foi derrubada a partir da identificação da síndrome da rubéola congênita em 1941 (Webster, 1998). Outro fato marcante foi o da tragédia da talidomida, ocorrida na década de 1960, cujas descobertas científicas representaram um marco para o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa na ciência da teratologia. A partir de então o interesse pelo conhecimento, investigação e detecção de agentes teratogênicos aos quais uma mulher grávida possa estar exposta, tem aumentado progressivamente.

Os estudos de teratogenicidade, na sua grande maioria, são realizados em animais e fornecem uma base de triagem para a verificação do potencial teratogênico de um determinado agente. Embora estes estudos sejam de fundamental importância no que tange ao entendimento dos princípios e mecanismos da teratogênese, eles nem sempre são bem sucedidos na identificação de teratógenos humanos principalmente devido às diferenças genéticas existentes entre as espécies. Por exemplo, a talidomida, é um potente teratógeno para o homem e aparentemente segura para a maioria dos animais. Já os corticosteróides, são extremamente teratogênicos em roedores e aparentemente seguros para o homem. Desta forma, a busca sobre evidências definitivas de se uma determinada droga é ou não teratogênica deve ser investigada no próprio homem (Schardein, 2000a). Obviamente os estudos em humanos são extremamente restritos devido principalmente ao caráter anti-ético das pesquisas, limitando-se portanto a relatos de caso, revisão de casuística e estudos epidemiológicos (Cordero & Oakley, 1983; Lammer & Cordero, 1985).



Quanto aos teratógenos em humanos até agora identificados, cabe ressaltar, que sua identificação só foi possível graças aos relatos de casos realizados inicialmente, através da observação feita por clínicos atentos na prática médica diária. Os exemplos mais conhecidos são os da rubéola e o da talidomida (Lenz, 1992; Lipson, 1992). Estes relatos, entretanto, não são suficientes para estabelecer uma relação causa-efeito, já que na maioria das vezes tendem a superestimar o potencial teratogênico de um agente por levar em conta preferencialmente os casos com efeito reprodutivo adverso. Desta forma, para corroborar ou contestar estas hipóteses, os estudos epidemiológicos tornam-se fundamentais e imprescindíveis. Um outro exemplo de hipótese levantada através da observação clínica, foi o da detecção do ácido valpróico (medicamento utilizado para o tratamento de convulsões) como um teratógeno em humanos (Robert & Gibaud, 1982). Inicialmente, este fármaco foi testado através de registros locais (Robert *et al.*, 1984), mas sua teratogenicidade só foi confirmada posteriormente pelos estudos epidemiológicos realizados em outras localidades (Mastroiacovo *et al.*, 1983; Lindhout & Meinardi, 1984; Martinez-Frias *et al.*, 1989).

Em relação aos estudos epidemiológicos em teratogênese, devemos considerar ainda a complexa e difícil tarefa de interpretação dos resultados devido às limitações muitas vezes inerentes ao tipo de abordagem em questão. Os estudos epidemiológicos de coorte, a partir de vigilância de defeitos congênitos, não têm mostrado êxito com relação à identificação de novos agentes teratogênicos, principalmente devido a necessidade de um grande número amostral e de controles padronizados (Castilla *et al.*, 1985; Kallén, 1987; Khoury, 1989; Robert, 1992). Da mesma forma, os trabalhos retrospectivos também são difíceis, pois dependem de uma história materna acurada que reconhece a existência de “vícios de memória”, capazes de subestimar ou superestimar os riscos quando a exposição é recordada tanto em mães com filhos normais, quanto malformados (Clavijo, 1991).

Portanto, as estratégias para a avaliação adequada dos riscos potenciais de uma determinada substância, envolvem tanto a análise dos resultados obtidos em animais e sua classificação em relação à periculosidade, quanto o exame detalhado e competente dos dados disponíveis nos estudos epidemiológicos.

### **1.3.5 Evidências experimentais de teratogenicidade envolvendo plantas medicinais e seus usos na medicina popular**

Considerando o potencial teratogênico, diversos estudos demonstraram que plantas medicinais são capazes de produzir malformações congênitas nos fetos dos animais tratados.

Em 1988, Kamboj avaliou o potencial abortivo de um total de 120 plantas pertencentes a 103 gêneros e 54 famílias, utilizando roedores como organismos experimentais. Todas as plantas testadas, com exceção de duas, incluindo muitas mencionadas na literatura antiga com “atividades curativas”, interromperam a gravidez em mais de 50% dos animais investigados (Kamboj, 1988).

Plantas como o boldo (*Peumus boldus* Molina), bastante comum no Brasil e utilizada no tratamento de distúrbios hepáticos em geral, evidenciou atividades abortiva e teratogênica nos fetos de ratas previamente tratadas. De acordo com os resultados observados neste estudo e nos de outros pesquisadores, também foram observadas alterações bioquímicas e histológicas, onde se sugere moderação e cuidado no uso prolongado do boldo e durante o primeiro trimestre da gravidez, principalmente devido à falta de conhecimento dos mecanismos de ação produzidos pelas diferentes substâncias presentes nas folhas desta planta (Almeida *et al.*, 2000). Outra espécie, também chamada de boldo ou falso boldo (*Coleus barbatus* Andrews Benth), foi testada em fêmeas de ratas prenhez. Na medicina popular, esta planta é amplamente utilizada no Brasil, inclusive no Rio Grande do Sul, como emenagoga e para interrupção da gestação. Os resultados demonstraram que o tratamento das ratas com a dose mais alta do extrato de boldo antes do período de implantação dos embriões causou diminuição no número de sítios de implantação, atraso do desenvolvimento fetal, aumento da incidência de anormalidades esqueléticas e redução no número de centros de ossificação dos fetos (Almeida & Lemonica, 2000).

A arruda (*Ruta graveolens* L.), outro exemplo de planta medicinal, é uma das mais utilizadas pelas mulheres para a contracepção ou indução do aborto e amplamente empregada em países como Inglaterra, França, Grécia, Paquistão, Índia, Vietnã, China, Etiópia, África do Sul, Peru, Guatemala, México, Estados Unidos, Argentina e Brasil. De acordo com Ritter *et al.* (2002), a arruda é uma planta que contém substâncias tóxicas e

fotossensibilizantes e que, além de excitar a motilidade do útero culminando em aborto, causa lesões e queimaduras na pele e mucosas quando expostas ao sol. Estudos de teratogenicidade experimental utilizando arruda confirmam sua toxicidade (Ritter *et al.*, 2002). Kong *et al.* (1989), mostrou que a arruda possui um significativo potencial anti-fertilidade em ratas prenhez (Kong *et al.*, 1989). Outro estudo em 1991, empregando extratos de diferentes partes da planta, evidenciou atividade anticonceptiva em ratas, mas nenhum efeito em hamsters (Gandhi *et al.*, 1991). Em camundongos, a ingestão de arruda em doses altas, durante o período pré-implantação, foi capaz de induzir alterações na formação de blastocistos, diminuindo o número e retardando o desenvolvimento dos embriões (Gutiérrez-Pajares *et al.*, 2003). Outra investigação também utilizando camundongos, não revelou diferença significativa de perdas de embriões antes da implantação entre os grupos tratados e controle, porém mortes de fetos de fêmeas tratadas sugerem um efeito embriotóxico da arruda (de Freitas *et al.*, 2005). Desta forma, os mesmos autores acima referidos sugerem a realização de outros estudos que possam determinar com clareza a potencial toxicidade da arruda e desaconselham seu uso como planta medicinal e abortiva.

*Symphytum officinale* L., mais conhecido como confrei, teve seu uso interno popularizado para o tratamento da asma, diabete, hepatite, gastrite e reumatismo, como regulador da pressão e externamente no tratamento de hematomas, contusões, fraturas e na cicatrização de feridas. No Brasil o uso interno do confrei foi proibido em 1992 pelo MS, após as evidências de sua toxicidade (Portaria SNVS nº 19, de 30/01/1992) (Brasil, 1992; Ritter *et al.*, 2002). Raízes e folhas de confrei mostraram ação carcinogênica e hepatotóxica em fêmeas prenhez de ratas, quando administradas cronicamente (Teuscher & Lindequist, 1994). Sua toxicidade é atribuída à presença de alcalóides pirrolizidínicos, compostos conhecidos por suas atividades mutagênica, carcinogênica, hepatotóxica e teratogênica (Simões *et al.*, 1998; Belew, 1999; Mengue *et al.*, 2001).

A espécie conhecida como o cipó-mil-homens, ou cipó-jarrinha (*Aristolochia triangularis* Cham.), é nativa do Sul do Brasil e conhecida por suas propriedades curativas atribuídas a vários problemas tais como amenorréia, febre, diarreias, convulsões, anorexia, casos de gota, artrite, reumatismo, doenças inflamatórias crônicas de pele, entre outras. Espécies deste gênero são conhecidas por muitos autores de livros sobre medicina popular que atribuíram a estas plantas, efeitos mutagênico, carcinogênico e abortivo

(Vanherweghem *et al.*, 1993; Ernest *et al.*, 1996; Nortier *et al.*, 2000). Estas atividades estão relacionadas com a presença de compostos altamente tóxicos. Tais estudos levaram à proibição na Alemanha, em 1981, da comercialização de qualquer produto contendo tais componentes, mesmo em preparações altamente diluídas utilizadas com frequência na homeopatia (Bundesgesundheitsamt, 1981). Posteriormente, a utilização de tais plantas foi banida em países como a Austrália, Canadá e Reino Unido.

O melão-de-são-caetano (*Mormodica charantia* L.) e a erva-de-santa-maria (*Chenopodium ambrosioides* L.) são conhecidos por sua ação emenagoga, purgativa e anti-helmíntica, sendo também usadas como abortivas (Martins *et al.*, 1994; Gupta, 1995). O melão-de-são-caetano foi testado em camundongos provocando aborto e demonstrando ação inibitória sobre a multiplicação celular do endométrio e miométrio (Chan *et al.*, 1984 e 1985; Mengue *et al.*, 2001). Da erva-de-santa-maria, é extraído um óleo cujo principal componente é o ascaridol. Esta substância possui uma comprovada ação anti-helmíntica, porém de efeitos extremamente tóxicos, entre eles: irritação da pele e mucosas, vômitos, vertigens, zumbidos, dores de cabeça, danos aos rins e ao fígado, surdez temporária, colapso circulatório e até mesmo morte (Martindale, 1982). Por isso seu uso hoje deve ser restrito à medicina veterinária (Simões *et al.*, 1998).

Partes aéreas da losna (*Artemisia absinthium* L.) são comercializadas, em preparações fitoterápicas, e utilizadas como colerética, colagoga, emenagoga, diurética, vermífuga, antifebril e carminativa. Entre as diversas substâncias encontradas na losna, destaca-se a tujona como um dos componentes principais do óleo volátil, com reconhecida ação neurotóxica e responsável por vômitos, tremores e convulsões (Simões *et al.*, 1998). Industrialmente, a losna é também utilizada na fabricação de bebidas amargas e na produção de alimentos, como flavorizante (nestes casos, devem ser isentos de tujona). O uso continuado de bebidas alcoólicas contendo losna *in natura* foi associado a graves problemas psíquicos como perturbações da consciência, alterações da personalidade e degeneração irreversível do SNC (Mengue *et al.*, 2001). Com base nestas informações, bebidas como o licor de absinto teve sua fabricação proibida em diversos países. Cabe ressaltar que esta planta, freqüentemente cultivada em hortas e jardins, quando ingerida em grandes quantidades, também pode provocar crises epileptiformes e até mesmo aborto (Martins *et al.*, 1994). Por estes motivos alguns autores desaconselham seu uso (Robbers & Tyler, 1999).

Existem várias outras espécies de plantas que apresentam risco semelhante à losna, principalmente devido à presença de constituintes terpenóides como a tujona, e que portanto, deveriam ser evitadas durante a gestação, entre elas destacam-se: infalivina (*Artemisia verlotorum* Lamotte), artemísia (*Artemisia vulgaris* L. e *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh), catinga-de-mulata (*Tanacetum vulgare* L.) e sálvia (*Salvia officinalis* L.) (Mengue *et al.*, 2001).

Originário do México e cultivado como ornamental no Brasil, o pinhão-de-purga ou pinhão-paraguaio (*Jatropha curcas* L.), é o responsável por vários casos de intoxicação em animais e em humanos. Suas sementes contêm uma proteína de ação tóxica semelhante a rícina encontrada na mamona. As intoxicações em humanos ocorrem ou pela ingestão das sementes facilmente confundidas com castanhas de espécies comestíveis ou pelo uso popular, indicado em algumas regiões, como laxante, contra vermes e para úlcera gástrica (Villegas *et al.*, 1997), causando dor abdominal intensa, náusea, vômitos e diarreia (Schvartzman, 1992). Em animais, o óleo das sementes causou diarreia severa e inflamação gastrointestinal quando administrado oralmente, e intensa irritação dérmica em aplicações tópicas (Gandhi *et al.*, 1995). A toxicidade do pinhão-de-purga também foi evidenciada na administração de vários extratos em fêmeas de ratas gestantes. Os resultados demonstraram uma redução significativa nos sítios de implantação embrionária e reabsorção fetal, o que enfatiza seu potencial embriotóxico. Além disso, diarreia intensa também foi observada em alguns animais tratados (Goonasekera *et al.*, 1995).

A espécie conhecida como hortelã é, na realidade, um híbrido de outras espécies bastante cultivadas no Rio Grande do Sul, o que dificulta sua identificação. *Mentha x piperita* L. e *Mentha arvensis* L. são as espécies de maior interesse econômico por seus inúmeros usos nas indústrias farmacêutica e alimentícia. Das folhas é extraído o óleo essencial com comprovada ação antimicrobiana, espasmolítica, carminativa e eupéptica. Entre as substâncias encontradas no óleo essencial estão o mentol, a pulegona e o mentofurano, componentes que podem causar reações alérgicas e hepatotoxicidade (Simões *et al.*, 1998; Simões & Spitzer, 2004). Injeções subcutâneas de frações de *Mentha arvensis* L. em ratas grávidas durante o 1º até o 10º dia de gestação, interromperam a gravidez em aproximadamente 85% dos animais tratados. Além disso, na administração entre o 7º e 9º e do 9º ao 10º dias de gravidez, foi observada interrupção da gestação resultando em 90 a 100% de perda fetal (Kanjapothi *et al.*, 1981).

Outra planta bastante cultivada no sul do Brasil é o poejo (*Mentha pulegium* L.) indicada internamente, segundo a medicina popular, como estimulante, antiespasmódica, antifebril, emenagoga, nas afecções respiratórias como tosses crônicas e resfriados entre outros usos. Espécies do gênero *Cunila*, também denominadas poejo, são tradicionalmente cultivadas e comercializadas com fins medicinais no mercado popular, são elas: *Cunila microcephala* Benth., *Cunila spicata* Benth., *Cunila galioides* Benth. e *Cunila menthoides* Benth.. De *Mentha pulegium* L. é extraído um óleo volátil utilizado como abortivo em práticas populares, com altos teores de pulegona e mentofurano. Estes terpenóides produzem um metabólito eletrofílico cuja ligação covalente a proteínas celulares causa hepatotoxicidade (Madyastha & Raj, 1994). Quanto às outras espécies de poejo ainda não são conhecidos casos de intoxicação, porém a análise de seus óleos voláteis revelou altas quantidades de pulegona em *Cunila menthoides* Benth. e de mentofurano em *Cunila microcephala* Benth. (Bordignon *et al.*, 1997 e 1998). Segundo Mengue *et al.* (2001), estes achados podem indicar uma toxicidade semelhante àquela relatada para *Mentha pulegium* L. e portanto seu uso é contra-indicado durante a gestação (Mengue *et al.*, 2001).

A buchinha ou simplesmente bucha, também conhecida como buchinha-do-norte ou bucha-paulista (*Luffa operculata* (L.) Cogn.), é outra espécie originária da América Tropical e cultivada no Brasil. Seus frutos secos são comercializados em farmácias cuja principal indicação se dá para o tratamento de “rinites e sinusites”, administrados sob forma de “inalação ou solução nasal em gotas”. De acordo com o depoimento de alguns usuários, esta forma de administração, além de causar irritações graves, provoca irritações e hemorragias nasais (Schenkel *et al.*, 2004b). Nos casos de intoxicações através da ingestão de chás preparados com o fruto, foram relatados ainda náuseas, vômitos, diarréias, cólicas, dor abdominal e dor de cabeça (Schvartzman, 1992; Schenkel *et al.*, 2004b). A buchinha também é facilmente encontrada e comercializada por ervateiros ou raizeiros e indicada em amenorréias e como abortiva. Quanto aos estudos experimentais, outras espécies deste mesmo gênero foram testadas evidenciando atividades inibidora da síntese protéica, embriotóxica e abortiva em animais tratados (Ngai *et al.*, 1992; Ngai *et al.*, 1992a; Ngai *et al.*, 1993).

As evidências apresentadas acima são apenas alguns exemplos dos efeitos nocivos que muitas das espécies de plantas conhecidas, cultivadas e comercializadas em nosso meio podem causar nos organismos vivos. Considerando que a grande maioria destas

espécies consideradas medicinais possuem atividade tóxica, pode-se inferir que pelo menos parte destes efeitos possa estar relacionada também com suas potencialidades como agentes teratogênicos. A Tabela III apresenta outras espécies de plantas com relatos de ação abortiva ou suspeita de algum risco para a gestação (Mengue *et al.*, 2001).

Tabela III – Plantas com relato de ação abortiva ou suspeita de qualquer outro risco para a gestação:

NOME POPULAR	NOME CIENTÍFICO	REFERÊNCIAS
Agoniada	<i>Himatanthus lancifolius</i> (Muell. Arg.) Woodson	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Algodoeiro	Espécies de <i>Gossypium</i>	Duke, 1985; Weniger & Robineau, 1988; Robineau, 1989; Mengue <i>et al.</i> , 1997
Arruda	<i>Ruta graveolens</i> L.	Conway & Slocumb, 1979; Leung, 1980; Camargo 1985; Duke, 1985; Tyler, 1987; Kong <i>et al.</i> , 1989; Ganghi <i>et al.</i> , 1991; Mengue <i>et al.</i> , 1997; Garlet, 2000; Ritter <i>et al.</i> , 2002; Gutiérrez-Pajares <i>et al.</i> , 2003; De Freitas <i>et al.</i> , 2005
Artemisia	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Duke, 1985; Ernst & De Smet, 1996
Artemísia	<i>Chrysanthemum parthenium</i> (L.) Bernh.	Duke, 1985; Ernst & De Smet, 1996
Boldo	<i>Coleus barbatus</i> (Andr.) Benth.	Almeida & Lemônica, 2000
Boldo	<i>Peumus boldus</i> Mol.	Almeida <i>et al.</i> , 2000
Buchinha	Espécies de <i>Luffa</i>	Ngai <i>et al.</i> , 1992, 1992a, 1993
Canela	<i>Cinnamamum verum</i> Presl. (= <i>Cinnamamum zeylanicum</i> Ness)	Tyler, 1987
Carapanauba	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	Mengue <i>et al.</i> , 1997;
Carapiá	<i>Dorstenia brasiliensis</i> Lam.	Noll, 1984; Gupta, 1995;
Carrapicho	<i>Xanthium cavanillesii</i> Schouw.	Garlet, 2000
Carrapicho-rasteiro	<i>Acanthospermum australe</i> (Loef.) O.K.	Bingel <i>et al.</i> , 1976
Catinga-de-mulata	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Duke, 1985; Ernst & De Smet, 1996
Cavalinha	<i>Equisetum giganteum</i> L.	Gupta, 1995
Cinamomo	<i>Melia azedarach</i> L.	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Cipó-jarrinha; cipó-mil-homens	<i>Aristolochia triangularis</i> Cham	Balbach, 1967; Simões <i>et al.</i> , 1998
Comigo-ninguém-pode	<i>Dieffenbachia picta</i> (L.) Schott	Camargo, 1985
Confrei	<i>Symphytum officinale</i> L.	Prakash <i>et al.</i> , 1985; Teuscher & Lindequist, 1994; Simões <i>et al.</i> , 1998; Belew, 1999; Mengue <i>et al.</i> , 2001

Fonte: Mengue *et al.*, 2001 modificado.



Tabela III continuação

NOME POPULAR	NOME CIENTÍFICO	REFERÊNCIAS
Corama	<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Camb.	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Erva-de-bugre	<i>Casearia silvestris</i> Swartz	Simões <i>et al.</i> , 1998
Erva-de-santa-maria	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Conway & Slocumb, 1979; Duke, 1985; Gupta, 1995
Feto-macho	<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott	Gupta, 1995
Flor-da-boia-noite	<i>Catharanthus roseus</i> G. Don	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Hortelã	<i>Mentha arvensis</i> L.	Kanjanapothi <i>et al.</i> , 1981
Hortelã-pimenta	<i>Mentha piperita</i> L.	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Infalivina	<i>Artemisia verlotorum</i> Lamotte	Duke, 1985; Ernst & De Smet, 1996
Ipê	<i>Tabebuia heptaphylla</i> (Vell.) Toledo (= <i>T. impetiginosa</i> (Mart. ex DC) Standley	Gupta, 1995
Jatrofa	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Gandhi <i>et al.</i> , 1995; Villegas <i>et al.</i> , 1997
Jequitiri	<i>Abrus precatorius</i> L.	Duke, 1985
Losna	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Leung, 1980; Camargo, 1985; Duke, 1985; Teuscher & Lindequist, 1994
Louro	<i>Laurus nobilis</i> L.	Duke, 1985; Mengue <i>et al.</i> , 1997
Melão-de-são-caetano	<i>Mormodica charantia</i> L.	Chan <i>et al.</i> , 1984 e 1985; Gupta, 1995; Mengue <i>et al.</i> , 2001
Pariparoba	<i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steudel	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Pariparoba	<i>Potomorphe umbellata</i> (L.) Miq.	Mengue <i>et al.</i> , 1997
Pinhão-de-purga	<i>Jatropha curcas</i> L.	Adam, 1974; Schwartsman, 1992; Goonasekera <i>et al.</i> , 1995
Pipi, guiné	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Camargo, 1985; Weniger & Robineau, 1988; Robineau, 1989; Gupta, 1995
Poejo	<i>Mentha pulegium</i> L.	Tyler, 1987; Madyastha & Raj, 1994
Primavera	<i>Brunfelsia uniflora</i> (Pohl) Don	Duke, 1985
Salvia	<i>Salvia officinalis</i> L.	Leung, 1980; Camargo, 1985; Duke, 1985; Simões <i>et al.</i> , 1998

Fonte: Mengue *et al.*, 2001 modificado.

## 1.4 O USO DE MEDICAMENTOS E AUTOMEDICAÇÃO DURANTE A GRAVIDEZ

Desde a catástrofe da talidomida o uso de fármacos durante a gestação tem sido evitado devido à preocupação da teratogenicidade e outros efeitos no desenvolvimento fetal. Por outro lado, como toda a população, a gestante está sujeita a intercorrências de saúde que impõem o uso de algum tipo de medicamento. Assim, a terapêutica medicamentosa durante a gravidez tem sido objeto de estudos que possibilitam estimar a relação risco/benefício de farmacoterapias para a gestante e para o feto. Embora seja reconhecido que menos de 1% dos defeitos congênitos são causados por exposições a drogas terapêuticas (Friedman *et al.*, 1990; Webster & Freeman, 2001), inúmeros estudos utilizando diferentes desenhos e tamanhos amostrais alertam para o fato de que mulheres grávidas continuam expostas a um grande número de medicações (Fonseca *et al.*, 2002).

No Brasil, o consumo de medicamentos agrava-se com o hábito da automedicação. Em 1989 Cabral *et al.*, estudaram o consumo de medicamentos em gestantes brasileiras e constataram que todas as pacientes ingeriram algum tipo de fármaco no período pré-natal (Cabral *et al.*, 1989). A automedicação esteve presente em 32% das gestantes durante a primeira metade da gravidez e em 90% na segunda metade. Dez anos depois, a prevalência do uso de pelo menos um medicamento foi de 97,6% com média de 4,2 medicamentos por mulher, onde 33,5% se automedicaram (Gomes *et al.*, 1999). Em 2002, Fonseca *et al.*, evidenciaram o uso de medicamentos em 94,6% das gestações sendo 11,2% utilizados por automedicação ou por indicação leiga (Fonseca *et al.*, 2002)

Finalmente, Mengue *et al.* (2004) avaliaram a realidade brasileira quanto ao padrão de uso de medicamentos nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza e Manaus. Os resultados mostraram que 83% das mulheres declararam ter utilizado algum tipo de fármaco durante a gestação, com uma associação positiva em relação ao aumento da escolaridade, da idade e com o fato de ter um companheiro. Estes achados são semelhantes a outros estudos. Segundo os autores estes resultados sugerem uma situação na qual o uso de medicamentos é eletivo, onde a maior disponibilidade de recursos para sua aquisição seria o fator determinante do uso. As gestantes de maior nível sócio-econômico tendem a utilizar medicamentos com maior frequência em relação às

mães de menor escolaridade, jovens, sem companheiro e com maior número de filhos (Mengue *et al.*, 2004).

Adicionalmente, outros trabalhos chamam atenção ao fato de medicamentos de origem vegetal estarem sendo amplamente utilizados por mulheres grávidas. Um estudo australiano demonstrou que o consumo de plantas medicinais em gestantes assumiu o segundo lugar (12%) entre as diferentes terapias utilizadas por estas mulheres (Pinn & Pallet, 2002). O uso de substâncias vegetais também foi relatado por 36% das gestantes de Oslo, Noruega, com uma média de 1,7 produto por mulher (Nordeng & Havnen, 2005). Já nos Estados Unidos um estudo realizado com mulheres provenientes de zonas rurais, mostrou que das 95,8% das participantes que utilizaram pelo menos um tipo de medicamento, 92,8% se automedicaram e 45,2% fizeram uso de substâncias de origem vegetal durante a gravidez (Glover *et al.*, 2003).

Os resultados observados nestes estudos podem ser um reflexo das diferenças sócio-culturais, de características dos serviços médicos e do perfil epidemiológico das populações estudadas. Mas a gestação compreende uma situação única, na qual a exposição a determinadas substâncias envolve dois organismos. A resposta fetal é diferente da observada na mãe, podendo resultar em embrião ou fetotoxicidade com lesões dos mais variados tipos, algumas vezes irreversíveis (Gomes *et al.*, 1999).

#### **1.4.1 Uso de fitoterápicos como antidepressivos e/ou ansiolíticos**

Um aspecto relevante no manejo farmacológico de gestantes são os transtornos de ordem psiquiátrica. Doenças como a depressão são bastante comuns afetando de duas a três vezes mais mulheres em idade reprodutiva do que homens (Maier *et al.*, 1999; Rayburn *et al.*, 2001a). Se por um lado, a interrupção da medicação pela gestante pode levar à exacerbação de sintomas acarretando em riscos tanto para a mãe como para o embrião, por outro lado se apresentam os potenciais riscos para o conceito perante a exposição a drogas psicotrópicas. Estas substâncias geralmente possuem características farmacocinéticas que permitem a sua livre e rápida difusão através da barreira placentária e tem sua ação preferencial sobre o SNC podendo, possivelmente, atingir o feto (Dalessio, 1985).

O emprego de plantas medicinais, principalmente em doenças psiquiátricas, tem evoluído com o passar dos tempos. Plantas como a cava-cava (*Piper methysticum* G.

Forst.) e a erva-de são-joão ou simplesmente hipérico (*Hypericum perforatum* L.) são de uso tradicional na medicina popular sendo utilizadas no tratamento das alterações do SNC.

Naturalmente encontrada na Malásia e em muitas ilhas do Pacífico Sul a cava-cava tem sido utilizada a milhares de anos em cerimônias sócio-religiosas como bebida não fermentada e no tratamento de dor, neuralgia, convulsões, inquietude, ansiedade e insônia (Norton & Ruze, 1994; Schenkel et al., 2004a). Nos últimos anos a cava-cava tem se destacado como uma planta extremamente promissora como ansiolítica e/ou sedativa. Nos Estados Unidos, as vendas dos produtos derivados da cava-cava totalizaram US\$ 8 milhões em 1998 (Brevoort, 1998) e US\$ 15 milhões em 2000 (Blumenthal, 2001). Os fitofármacos de cava-cava comercialmente disponíveis contendo extratos ou pó são preparados a partir da raiz e rizomas secos desta planta (Lehmann et al., 1996; Schenkel et al., 2004a).

Estudos farmacológicos em animais evidenciaram ação sedativa relacionada com a ativação da transmissão dopaminérgica e serotoninérgica na região mesolímbica, o que estaria relacionado com a redução da excitabilidade emocional e alterações comportamentais (Schenkel et al., 2004a). Como princípios ativos a cava-cava possui uma série de substâncias denominadas cavalactonas responsáveis por suas atividades no SNC (Lehmann et al., 1996) cujo mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido (Pittler & Ernst, 2000; Schenkel et al., 2004a).

Ensaio clínico múltiplos demonstraram que extratos padronizados de cava-cava com 70% de cavalactonas são superiores ao placebo para tratamento a curto prazo da ansiedade (Lehmann et al., 1996; Volz & Kieser, 1997; Pittler & Ernst, 2000). Por outro lado, outros estudos relataram casos graves de toxicidade hepática associada ao uso prolongado da cava-cava (Escher et al., 2001; Giostra 2001; Russmann et al., 2001).

O hipérico é utilizado como medicamento desde o início da era cristã. Tradicionalmente preconizado como laxante, diurético, antipirético, como cicatrizante nos tratamentos de feridas e queimaduras, em gastrites, hemorróidas, insônias, e até mesmo em algumas formas de câncer, atualmente esta planta tem sido utilizada para o tratamento da depressão suave a moderadamente grave (Wada et al., 2002; Schenkel et al., 2004a). O consumo de hipérico tem crescido significativamente no mundo. Em 1998, as vendas deste fitoterápico foram estimadas em US\$ 400 milhões apenas nos Estados Unidos. Em países europeus o mercado de produtos a base de hipérico alcançou valores em torno de US\$ 6 bilhões (Greeson et al., 2001). Somente na Alemanha o consumo de hipérico no tratamento

de depressões totalizou mais de 25% de todas as prescrições de antidepressivos na última década (Müller & Kasper, 1997 apud Schenkel et al., 2004a). E estima-se que dos 8 milhões de pacientes usuários tratados com estes produtos, quase  $\frac{3}{4}$  são mulheres em idade reprodutiva (Schulz, 2001).

Quanto à composição o hipérico contém pelo menos 10 classes de substâncias biologicamente ativas variando em concentração que podem contribuir para seus efeitos farmacológicos (Linde et al., 1996; Chatterjee et al., 1998; Greeson et al., 2001; Rayburn et al., 2001a e b). Entretanto seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido (Chan et al., 2001).

No que se refere a atividade teratogênica, os estudos experimentais ainda são contraditórios. Resultados obtidos através de um estudo realizado com fêmeas prenhes de camundongos, não constataram efeitos significativos desta planta sobre o desenvolvimento neurocomportamental destes animais. Porém os mesmos autores chamam atenção ao fato de que embora os efeitos do hipérico sobre o feto humano ainda sejam desconhecidos, existem compostos presentes nesta planta que podem cruzar facilmente a placenta trazendo conseqüências a morfogênese dos indivíduos expostos (Rayburn et al., 2000; 2001a e b). Um outro estudo aponta a erva-de-são-joão como uterotônica e abortiva onde a substância hipericina mostrou-se potencialmente teratogênica em embriões de ratos tratados com concentrações similares às utilizadas em humanos (Chan et al., 2001). Análises microscópicas de órgãos de ratos tratados com hipérico revelaram sinais de toxicidade. Lesões celulares significativas e dose-dependentes foram evidenciadas no fígado e nos rins dos animais tratados antes e durante a gestação e também nos animais em período de amamentação cujas mães receberam quantidades de hipérico comparáveis as administradas no tratamento da depressão em humanos (Gregoretta et al., 2004).

Ensaio farmacológico do tipo meta-análise utilizando pacientes com depressão leve a moderadamente grave compararam o hipérico a outros antidepressivos e a placebo. Os resultados indicaram que os extratos desta planta possuem atividade significativamente superior ao placebo nas desordens depressivas e com baixa incidência de efeitos adversos quando comparados com os antidepressivos padrões utilizados como referência (Linde et al., 1996).

Cabe ressaltar que embora a incidência de efeitos adversos do hipérico seja baixa, entre 1 e 3% (Schulz, 2001), é conhecido que os compostos dos produtos derivados desta

planta interferem no complexo enzimático do sistema citocromo P-450, afetando o metabolismo de algumas substâncias (Gregoretti et al., 2004). Isto provavelmente explica o elevado potencial de interações medicamentosas do hipérico quando administrado concomitantemente com outras drogas (Greeson et al., 2001; Gregoretti et al., 2004), o que motivou alertas de agências regulatórias em vários países (Schenkel et al., 2004a).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que todos os produtos a base de hipérico e cava-cava sejam comercializados sob prescrição médica (Brasil 2002a e b). Por estes motivos os autores dos trabalhos científicos envolvendo fitoterápicos como por exemplo o hipérico e seus constituintes são enfáticos em sugerir que o uso destes produtos durante a gravidez ou amamentação deve ser evitado (Ernst et al., 1998; Grush et al., 1998; Rayburn et al., 2000, 2001a e b; Di Carlo et al., 2001; Greeson et al., 2001). E embora os compostos ativos de tais plantas sejam bastante promissores no desenvolvimento de novas moléculas na indústria farmacêutica (Chatterjee et al., 1998), são necessários estudos mais amplos, envolvendo um maior número de pacientes para que se possa estabelecer a efetividade nas indicações propostas, quer como medicamento sedativo e/ou ansiolítico (Abell, 1997 apud Schenkel et al., 2004a) quer como antidepressivos (Linde et al., 1996).

#### **1.4.2 Uso de fitoterápicos na prática do aborto**

Dados estatísticos da OMS revelam que aproximadamente 50 milhões de abortos são praticados a cada ano no mundo, sendo 30 milhões efetuados apenas nos países em desenvolvimento e 20 milhões realizados de forma insegura. Cerca de 90% de todos os abortamentos considerados inseguros ocorrem em países em desenvolvimento onde, na maioria destes, o aborto induzido é considerado uma prática ilegal (OMS, 1999).

Os abortos induzidos ou provocados tem sido apontados como uma das principais causas de morbi-mortalidade materna em países onde existem restrições legais a tal prática (The Alan Guttmacher Institute, 1994). Estima-se que cerca de 70.000 mulheres morrem a cada ano vítimas de abortos inseguros (OMS, 1999). O aborto provocado expõe a mãe a riscos e complicações severas. As mulheres que não morrem podem ter problemas graves como hemorragias, septicemia, peritonite, tétano e choque, ou ainda seqüelas físicas como problemas ginecológicos e infertilidade, bem como maiores riscos de complicações em

gestações subseqüentes. Por estas razões o aborto induzido é um problema de saúde pública (Loureiro & Vieira, 2004).

Existem alguns países classificados pela OMS como em vias de desenvolvimento onde o aborto só é permitido em situações previamente determinadas pela legislação. No Brasil o aborto ainda é uma prática ilegal, sendo permitido por lei somente quando a gravidez é resultado de estupro ou se não há outro meio de salvar a vida da mãe (Código Penal, Artigos 126-129, Decreto Lei nº 2848 de 7 de Dezembro de 1940). Entretanto, sabe-se que a prática do aborto provocado é bastante freqüente entre as mulheres brasileiras de diferentes classes sociais (Fonseca *et al.*, 1996). Assim, estima-se que 1,4 milhões de abortos ilícitos sejam realizados a cada ano em nosso país (The Alan Guttmacher Institute, 1994).

A falta de estatísticas oficiais e de estudos com base populacional dificulta uma avaliação da magnitude do problema do aborto no Brasil. Os poucos dados disponíveis sobre os abortos provocados são aqueles obtidos através de pesquisas e levantamentos feitos em hospitais, cujas principais causas de admissão são as complicações geradas por conta de tal ato (Costa & Vessey, 1993; Fonseca *et al.*, 1996; Fonseca *et al.*, 1997). Trabalhos realizados nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país, indicam que uma parcela importante de mulheres que buscam atenção hospitalar para tratamento de aborto provocado é constituída por jovens, solteiras, com bom nível de escolaridade, sem ocupação remunerada e não usuárias de métodos modernos de anticoncepção (Fonseca *et al.*, 1996; Fonseca *et al.*, 1998; Costa & Vessey, 1993).

Deve-se levar em consideração ainda que as estatísticas de mortalidade também são engrossadas por mulheres cuja qualidade de vida já está marcadamente prejudicada pela dificuldade de acesso a alimentação, educação e cuidados básicos de saúde. Estas mulheres geralmente recorrem a medidas de alto risco à saúde, como procurar um “aborteiro” ou se automedicar com drogas abortivas cuja eficácia não está suficientemente esclarecida e/ou comprovada para tal finalidade (Misago, 1994; Loureiro & Vieira, 2004).

Segundo estudo realizado entre 1991 e 1995 com mulheres de sete capitais brasileiras – Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza, Belo Horizonte e Manaus – as drogas mais utilizadas para induzir a menstruação durante a gravidez foram: as plantas medicinais, ingeridas sob a forma de chás (41%), os estrógenos e/ou progestágenos (30%) e o misoprostol (16%) (Mengue *et al.*, 1998). A interpretação destes dados

evidencia que a maioria da população brasileira, e portanto de baixa renda, recorre às plantas medicinais como um lenitivo de seus males, o que requer especial atenção. Portanto, considerando que boa parte das tentativas de abortamento são realizadas principalmente através do uso de chás e outros medicamentos caseiros difundidos na medicina popular, existe uma preocupação quanto à saúde não só da mulher que as administra, mas principalmente do concepto.



## 1.5 JUSTIFICATIVA

Os seguintes fatos nortearam a realização do presente estudo:

- (i) o uso popularizado de plantas com suposta atividade terapêutica para a solução dos diversos males e doenças por parte das gestantes brasileiras;
- (ii) a complexidade de desenvolver a partir de plantas medicinais, produtos com uma constância de composição e propriedades terapêuticas seguras;
- (iii) a crença de que os produtos de origem vegetal por serem naturais são inócuos quando comparados com as demais drogas sintéticas;
- (iv) a situação paradoxal das muitas plantas medicinais brasileiras, consideradas como altamente promissoras mas das quais tão pouco se conhece, frente a um mercado em plena expansão;
- (v) a conturbada legislação brasileira, nas suas inúmeras tentativas de regulamentar a utilização e comercialização das plantas medicinais como medicamento, diante um cenário precário em termos de fiscalização e apoio ao desenvolvimento e consolidação desta importante corrente terapêutica;
- (vi) o hábito da auto-medicação e a prática do aborto muitas vezes realizado através do uso indiscriminado de plantas da medicina popular e seus derivados;
- (vii) a grande maioria das plantas utilizadas com fins medicinais possuem atividade tóxica sendo potencialmente teratogênicas;
- (viii) o impacto dos defeitos congênitos nos nascimentos despontando como uma das principais causas de mortalidade infantil;
- (ix) a escassez de estudos de teratogenicidade em humanos alertando para a falta de informação científica sobre agentes tóxicos aos quais a nossa população pode estar potencialmente exposta.

## 1.6 OBJETIVOS

Na tentativa de elucidar os potenciais riscos relacionados ao uso de plantas medicinais e suas formas derivadas com o aparecimento de malformações congênitas em gestantes expostas, foram propostos os seguintes objetivos:

- (i) Caracterizar uma amostra de puérperas atendidas em maternidades de hospitais nas cidades de Porto Alegre (RS) e Pelotas (RS), quanto à frequência do uso de:
  - plantas medicinais e/ou fitoterápicos durante a gravidez, descrevendo as principais substâncias utilizadas;
  - antidepressivos e/ou ansiolíticos de origem vegetal;
  - plantas medicinais com potencialidades ou suspeita de propriedades abortivas.
- (ii) Estimar a frequência do uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos nas mães de bebês portadores de malformações congênitas, comparando-a com a frequência de uso destas substâncias em mães de bebês que não apresentam este tipo de defeito.
- (iii) Fazer esta mesma comparação relatada no item anterior para mulheres que usaram substâncias potencialmente abortivas e as que usaram antidepressivos e/ou ansiolíticos oriundos de vegetais.
- (iv) Descrever e analisar os tipos de defeitos congênitos observados em bebês de mulheres que usaram substâncias potencialmente abortivas, procurando evidenciar algum padrão específico de anomalias nestas crianças.

## **1.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Todas as pacientes foram informadas sobre o objetivo do presente trabalho no momento da entrevista, bem como a possível utilização das informações relativas à paciente e ao bebê em posteriores estudos epidemiológicos. O consentimento para participação foi obtido mediante termo assinado, sendo assegurada às puérperas a confidencialidade das informações fornecidas (Anexo 1). É importante observar que o exame clínico dismorfológico e a descrição das malformações dos recém-nascidos são rotineiramente realizados nestes hospitais através da equipe de profissionais do ECLAMC. As informações sobre as malformações e seus aspectos clínicos foram obtidas a partir das fichas padronizadas desta instituição preenchidas por seus colaboradores (Anexo 2). Cabe ressaltar que este estudo foi previamente aprovado pelos Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o número 02-196 em 06 de junho de 2002 (Anexo 3).

## **Capítulo 2**

# **Characterization of the utilization of medicinal plants by pregnant women in Southern Brazil**

---

## **Characterization of the utilization of medicinal plants by pregnant women in Southern Brazil**

To be submitted to the journal: *Reproductive Health Matters*

Viviane Ribeiro Campesato<sup>1,2</sup>, Leovegildo Pablo Tondello Martins<sup>1</sup>, Maria Luisa Conceição Sanchotene<sup>1</sup>, Leticia Grütner<sup>1</sup>, Valéria Wellausen Fleck<sup>3</sup>, Elisabeth Cardoso Pereira<sup>3</sup>, Gilberto de Lima Garcias<sup>4</sup>, Lavínia Schüler-Faccini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Serviço de Neonatologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas/Universidade Católica de Pelotas, Brazil

Corresponding author:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: [lavinia.faccini@ufrgs.br](mailto:lavinia.faccini@ufrgs.br)

Fax: 55 51 3316-7311

## **ABSTRACT**

The use of plants for treatment, cure, or prevention of diseases is an ancient practice in Medicine, throughout the History. These plants are advertised as secure medicines, since they come from a “natural” source. However, the therapeutic properties announced, sometimes, are not scientifically valuable because they have not been investigated or they have not been proved by laboratory experiments. On the other hand, there are significant evidences, from experiments with animals, that several compounds present in plants are potentially embryotoxic or teratogenic. The goal of the present study is to investigate the frequency of utilization of medicinal plants and/or phytomedicines in women during pregnancy. A pool of women who had delivered their babies in hospital in Southern Brazil was sampled concerning the main substances used and the reason of use during pregnancy. Frequencies were compared between 443 mothers that gave birth to children with malformations, and 443 mothers that gave birth to healthy babies. Results revealed that 17.6% of post-partum women used a phytomedicine during pregnancy; 33.9%, used substances with a vegetable origin to treat depression symptoms and/or anxiety. There was no statistically significant difference between the use of different phytomedicines and the control group.

Keywords: medicinal plants, phytomedicines, antidepressant/anxiolytic from vegetable origin, pregnancy, teratogenic risk.

## INTRODUCTION

Since the beginning of first civilizations, plants play an important role in human life (Silva & Ritter, 2002). Several plant species were largely used in the cure of various diseases, and were incorporated to popular medicine through an empiric knowledge spread by different peoples and nations, and accumulated throughout the centuries (Di Stasi, 1996). In Brazil, the first record of utilization of medicinal plants is of XVI century, where the first colonizers described the use of plants by the Indians that lived in the country (Petrovick, *et al.*, 1999; Reis *et al.*, 2004). Until the beginning of XIX century, the therapeutic resources were composed essentially by plants, and vegetable extracts that constituted an important part of medical resources at that time (Schenkel *et al.*, 2004). In the middle of XX century, medicines from synthetic origin took the place of medicinal plants. In the past years, however, the use of plants and medicines elaborated with their compounds are becoming popular again (Bello *et al.*, 2002), playing an important role in popular Medicine (Silva & Ritter, 2002).

Studies revealed that only 15% to 17% of all plant species found in the planet had their medicinal properties investigated (Soejarto, 1996) and, according to the World Health Organization (WHO) 65 to 80% of the population from countries in development depends on medicines originated from plants (Calixto, 2000). These data are in agreement with Brazilian reality, where only 20% of the whole population is responsible by 63% of the use of available synthetic medicines. The rest of the population finds in vegetable products the main or the only source of therapeutic resources (Di Stasi, 1996; Lapa *et al.*, 2004).

The concept of “natural” leads to a large use of these medicines, based on the fact that these products are not harmful and do not represent a risk to the human health (Di Stasi, 1996; Capasso *et al.*, 2000).

The Brazilian flora represents more than 20% of the plant species known in the whole world. However, little is done to investigate its potential and source of new drugs, molecules, or material for pharmaceutical preparations. In despite of that, the Brazilian market of phytomedicines has been growing and, nowadays, is among the top ten producers of substances from vegetable origin in the world (Petrovick *et al.*, 1999).

Substances from vegetable origin have been largely utilized by pregnant women to treat diseases related to the pregnancy, or to their own health (Nordeng & Havnen, 2005).

A relevant aspect in the pharmacological management of pregnant women is the psychiatric disorders. Diseases like depression are very common, affecting two to three times more women in reproductive age than men (Maier *et al.*, 1999; Rayburn *et al.*, 2001). Accordingly, the use of medicinal plants, especially in diseases like depression and anxiety, has been evolving in the past years. These medicines, however, should be employed carefully since several psychotropic substances have pharmacokinetic characteristics that lead to a rapid diffusion through the placenta, and a preference by the Central Nervous System, potentially causing damage to the fetus (Dalessio, 1985).

The effects of this kind of substance on the fetal development are not known (Tsui *et al.*, 2001). Epidemiologic studies concerning the teratogenic potential of most of these compounds are not available (Koren, 2001). On the other hand, there are significant evidences obtained from experiments with animals that substances from vegetable origin have a teratogenic and embryotoxic potential (Kanjanaphoti *et al.*, 1981; Chan *et al.*, 1984 and 1985; Kamboj, 1988; Ngai *et al.*, 1992 and 1992a; Ngai *et al.*, 1993; Vanherweghen *et al.*, 1993; Ernest *et al.*, 1996; Belew, 1999; Nortier *et al.*, 2000; Almeida *et al.*, 2000; Almeida & Lemonica, 2000; Ritter *et al.*, 2002; Gutiérrez-Pajares *et al.*, 2003; de Freitas *et al.*, 2005).

The main goal of the present work is to characterize the frequency of use of phytomedicines in general, anxiolytics and antidepressants of vegetable origin during the pregnancy in post-partum women from Southern Brazil. The more frequently used substances and the reason for the use were described. The frequencies were compared between women that gave birth to children with congenital malformations and women that gave birth to normal babies.



## METHODOLOGY

An epidemiologic study, case-control type, was performed in a multicentric hospital base in the period between April 2002 and December 2004. The studied population was composed by post-partum women who gave birth in hospitals located in Porto Alegre and Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. The hospitals were associated with the Latin America Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC).

Newborn babies with isolated or associated congenital malformations, of non-genetic etiology, and diagnosed by trained professionals, were selected for this study. For each case a control was assigned as a child of the same sex, born right after the case child, and not presenting the congenital malformation.

Pediatric and maternal data were collected until 48 h after delivery through interviews with case and control mothers. The interview was guided by a questionnaire especially elaborated for this study. All patients were informed about the objective of the present work and agreed to participate of the study. Confidentiality of the obtained information was assured for all participants. The main recorded data include maternal demography (age, marital status, school level, occupation, etc.), medical and obstetric histories, data about pre-natal exams, use of synthetic medicines, and use of medicinal plants and/or phytomedicines during pregnancy. Questions about the medicine were oriented by symptoms: name, indication for use, if it was prescribed or not, trimester of pregnancy that it was used, dose, and treatment duration. Prescriptions used in the hospital and that were linked to child delivery were not analyzed in this study.

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) version 12.0. To test the association of the frequency of the use of phytomedicines and antidepressants/anxiolytics of vegetable origin during the pregnancy, related to the studied variables, a Pearson's Chi-Square test with Yates correction was performed. A Fisher's exact test was used when necessary. The level of significance used was  $\alpha=0.05$  with a confidence interval of 95%.

## RESULTS

A total of 31,638 birth records were analyzed during the study period, with 443 cases and 443 controls selected. A total of 17.6% of post-partum women used some kind of phytomedicine during the pregnancy. A much higher percentage (33.9%) used substances of vegetable origin to treat symptoms of depression and/or anxiety.

Some reproductive and social-demographic characteristics of the studied population are shown in Table 1. Frequencies of use of phytomedicines and antidepressants/anxiolytics were compared in the whole population. It was observed that post-partum women who used synthetic medicines also consumed phytomedicines and/or antidepressants/anxiolytics of vegetable origin during pregnancy. In relation to school level, it was observed that women with higher school level utilized more substances with vegetable origin to treat depression and anxiety than others. Among the women who used illicit drugs and alcohol there was a statistically significant difference between those who used antidepressant/anxiolytic and phytomedicines respectively, observing an increase in the use of these substances.

Table 1

The class of phytomedicines used by pregnant women was also evaluated. Table 2 presents a comparison of cases and controls showing the more consumed types of phytomedicines during pregnancy. Among the mentioned substances, the more utilized were teas, preparations or industrialized phytomedicines followed by homemade preparations. There was no statistically significant difference in the use of different types of phytomedicines between cases and controls.

Table 2

Table 3 presents a list of more frequent symptoms detected in women who used phytomedicines, comparing cases and controls. Among these symptoms are: heartburn, headache, nausea, stress or irritability, backache, and flu. There was not a statistically significant difference between cases and controls.

#### Table 3

Teas were the most consumed antidepressant/anxiolytic of vegetable origin. Among the teas, chamomille, lemon balm and passionflower were mostly cited. Preparations with plants like St. John's wort and kava are not popular in our region. These data are shown in Table 4.

#### Table 4

There is a proportion in the frequencies between cases and controls in the distribution of use of phytomedicines and their correlated symptoms, as well as plants used to treat depression and anxiety in this group of post-partum women.

Table 1 – Use of substances from vegetable origin and characteristics of the studied population

VARIABLES	n	PHYTOMEDICINE			ANTIDEPRESSANTS		
		Frequency of use n (%)	OR (95% IC)	p	Frequency of use n (%)	OR (95% IC)	p
<b>Age</b>				0.83†			0.24†
Younger than 20	198	32 (16.2)	0.82 (0.52-1.31)		62 (31.3)	0.90 (0.63-1.29)	
20 to 35	612	110 (18.0)	1.0		206 (33.7)	1.0	
Older than 35	76	14 (18.4)	1.03 (0.53-1.97)		32 (42.1)	1.43 (0.86-2.39)	
<b>School Level</b>				0.56*			0.03*
More than 8 years	365	68 (18.6)	1.0		139 (38.1)	1.0	
Less than 8 years	521	88 (16.9)	0.88 (0.63-1.3)		161 (30.9)	0.73 (0.55-0.96)	
<b>Marital Status</b>				0.27*			0.99*
With a spouse	713	131 (18.4)	1.33 (0.83-2.12)		241 (33.8)	0.99 (0.70-1.40)	
Without a spouse	173	25 (14.5)	1.0		59 (34.1)	1.0	
<b>Occupation</b>				0.47*			0.11*
Employed or Student	321	61 (19.0)	1.0		120 (37.4)	1.0	
Without occupation	565	95 (16.8)	0.86 (0.60-1.23)		180 (31.9)	0.78 (0.59-1.04)	
<b>N<sup>o</sup> of pregnancies</b>				0.71*			0.67*
Primiparous	344	58 (16.9)	1.0		120 (34.9)	1.0	
Multiparous	542	98 (18.1)	1.09 (0.76-1.56)		180 (33.2)	0.93 (0.70-1.23)	
<b>Planned Pregnancy</b>				0.18*			0.06*
Yes	264	54 (20.5)	1.31 (0.91-1.89)		102 (38.6)	1.35 (0.99-1.82)	
No	622	102 (16.4)	1.0		198 (31.8)	1.0	
<b>Pre-natal</b>				0.30*			0.48*
Yes	868	155 (17.9)	3.70 (0.49-27.98)		292 (33.6)	0.63 (0.25-1.62)	
No	18	1 (5.6)	1.0		8 (44.4)	1.0	
<b>Synthetic Medicines</b>				< 0.001*			0.003*
Yes	698	140 (20.1)	2.70 (1.56-4.65)		254 (36.4)	1.77 (1.22-2.55)	
No	188	16 (8.5)	1.0		46 (24.5)	1.0	
<b>Smoke</b>				0.53*			0.92*
Yes	207	40 (19.3)	1.16 (0.78-1.73)		69 (33.3)	0.97 (0.70-1.35)	
No	679	116 (17.1)	1.0		231 (34.0)	1.0	
<b>Alcohol</b>				0.01*			0.30*
Yes	89	25 (28.1)	1.99 (1.21-3.27)		35 (39.3)	1.30 (0.83-2.04)	
No	797	131 (16.4)	1.0		265 (33.2)	1.0	
<b>Illicit Drugs</b>				0.99*			0.02*
Yes	9	2 (22.2)	1.34 (0.28-6.52)		7 (77.8)	6.98 (1.44-33.80)	
No	877	154 (17.6)	1.0		293 (33.4)	1.0	
<b>TOTAL</b>	886	156 (17.6)			300 (33.9)		

\*Chi-square with Yates correction

†Pearson's Chi-square

Table 2 – Distribution of classes of the most used phytomedicines between cases and controls

CLASS	CASES		CONTROLS		p
	n	%	n	%	
Teas	65	78.3	57	78.1	0.87*
Industrialized phytomedicines	18	21.7	12	1.4	0.53*
Other homemade preparations	04	4.8	06	8.2	0.52†
TOTAL OF USERS	83	18.7	73	16.5	0.43*
<b>TOTAL OF THE SAMPLE</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>	<b>443</b>	<b>100,0</b>	

\*Chi-square with Yates correction

† Fisher's exact test

Table 3 – Prevalence between cases and control of more frequent symptoms in users of phytomedicines

MORE FREQUENT SYMPTOMS	CASES		CONTROLS		p
	n	%	n	%	
Heartburn	62	75.0	46	63.0	0.16*
Headache	55	66.3	42	57.5	0.34*
Nausea	53	63.9	39	53.4	0.25*
Stress or irritability	48	57.9	36	49.3	0.37*
Backache	47	56.7	33	45.2	0.21*
Flu	44	53.0	40	54.8	0.95*
TOTAL OF USERS	83	18.7	73	16.5	0.43*
<b>TOTAL OF THE SAMPLE</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>	

\*Chi-square with Yates correction

Table 4 – Substances of vegetable origin more frequently used by pregnant women with depression and anxiety

ANTIDEPRESSANTS	CASES		CONTROLS		p
	n	%	n	%	
Chamomille	103	66.5	102	70.3	0.55*
Passionflower	24	15.5	22	15.2	0.93*
Lemon balm	83	53.5	77	53.1	0.97*
St John's wort	-	-	1	0.7	0.48†
Stevia	2	1.3	-	-	0.50†
TOTAL OF USERS	155	35.0	145	32.7	0.52*
<b>TOTAL OF SAMPLE</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>	

\*Chi-square with Yates correction

† Fischer's exact test

## DISCUSSION

Many countries in Europe utilize medicinal plants in large scale. For example, Germany and France sell a total of 39% and 29% of the whole European Union, respectively. New laws have been added to the European legislation as the one which determines that the advertisement of products related to medicinal plants only can be made with an authorization based on results that corroborate the efficiency, quality and security of the preparation (Silano *et al.*, 2004).

Studies found in the literature revealed that the use by pregnant women of medicines based on plants are very common, varying between 7% a 45% (Glover *et al.*, 2003; Pinn & Pallet, 2002; Hepner *et al.*, 2002; Gibson, 2001, Tsui *et al.*, 2001). The present study shows a frequency of 17.6% for phytomedicines in general and 33.9% for substances of vegetable origin used to treat depression and anxiety.

In Germany, where half of the vegetable extract commercialized in Europe is consumed, medicinal plants and/or phytomedicines are used by the population to treat different symptoms and diseases, such as: colds and flues (38% and 66%, respectively); headaches (25%); irritability (21%), etc (Calixto *et al.*, 2000). In the population investigated in the present study, the symptoms with highest frequency in pregnant women were: heartburn, headache, nausea, irritability, backache, and flu. All of these symptoms presented a higher frequency than those observed in Germany. It is important, however, to take into account that medicinal plants act as a civilization product in a social and cultural context inside each country. In Brazil, for example, the use of medicinal plants is stimulated, by the absence of rigorous criteria in the preparation and utilization of medicines, by different kinds of advertisement, and by the poor inspection by state authorities (Silva & Ritter, 2002; Lapa *et al.*, 2004). Indicators of the spread use of this kind of treatment are the intense commerce in public places, and commercialization of derived forms of vegetable compounds in pharmacies, supermarket and others (Simões *et al.*, 1998).

In the present work there was a positive association between the use of phytomedicines in general and antidepressants from vegetable origin and the used of synthetic medicines. This result demonstrates that apparently in this population these practices do not exclude each other. It is also an interesting result that the use of vegetable

substances to treat depression or anxiety is more common in women with high school level when compared to others. Considering that the school level in Brazil reflects the social-economic state (Borrel, 1997), this result indicates that the use of these substances is not stimulated by low income but by an option. Based on these results, school level may be seen as a cause or as a consequence of income level, leading to more complex questions. One of them is if the school level was a factor that led the interviewed women to have a determined behavior, for example, relative to the use of synthetic medicine in both groups, alcohol may have the same effect in the women who used phytomedicines, and also illicit drugs in the women who used antidepressants.

On the other hand, our results showed that the majority of pregnant women had pre-natal exams. According to Osis *et al.* (1993), the fact that women have a spouse, in a legal marital status or not, is an important indicator of the search for pre-natal assistance. This fact agrees with the results found in the present study, since the majority of pregnant women interviewed had a spouse. Moreover, the easy access to health care may also be a reflex of the change in direction of politics and a result of intense programs focusing pre-natal assistance (Rodrigues Filho *et al.*, 1994).

In the present study, women in three age categories used phytomedicines and antidepressants. Even though there is no statistically significant difference among these categories, this fact should alert women in reproductive age, since several products of vegetable origin in Brazil do not have any information about security or efficiency. The absence of such information could be harmful, since it may contribute to the thought that phytomedicines do not present any toxicity, do not need warnings, and every person could consume independent of age or health state (Petrovick *et al.*, 1999; Bello *et al.*, 2002).

According to the results obtained in this work, the use of phytomedicines and antidepressant/anxiolytic of vegetable origin during the pregnancy seem not to be related to the appearance of congenital malformations in the studied population.

The present work has a limitation of a retrospective study that depends on the memory of the patients about the use of phytomedicines or medicinal plants during pregnancy. The elaboration of questionnaire asking more information about post-partum women, allowed a more detailed study about the utilization of this kind of treatment during pregnancy, minimizing any bias. Therefore, other studies with similar methodology should



be performed to have a better knowledge of the use of these products during pregnancy, assuring the health of the mother and the fetus.

## BIBLIOGRAPHY

- Almeida ER, Melo AM and Xavier H (2000) Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res* 14:99-102.
- Almeida FGG and Lemonica I (2000) The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *J Ethnopharmacol* 73:53-60.
- Belew C (1999) Herbs and the childbearing woman – guidelines for midwives. *J Nurse Midwifery* 44(3):231-252.
- Bello CM, Montanha JA and Schenkel EP (2002) Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 12(2):75-83.
- Borrel C (1997) Métodos utilizados no estudo das desigualdades sociais em saúde. In: *Condições de vida e situação em saúde*. Barata RB org. Abrasco. Rio de Janeiro pp 167-195.
- Calixto JB (2000) Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 33(2):179-189.
- Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C and Mascolo N (2000) Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia* 71:S58-S65.
- Chan WY, Tam PP and Yeung HW (1984) The termination of early pregnancy in the mouse by beta-momorcharin. *Contraception* 29(1):91-100.
- Chan WY, Tam PP, So KC and Yeung HW (1985) The inhibitory effects of beta-momorcharin on endometrial cells in the mouse. *Contraception* 31(1):83-90.
- Dalessio DJ (1985) Current concepts: seizure disorders and pregnancy. *N Eng J Med* 312:559-563.

- De Freitas TG, Augusto P and Montanari T (2005) Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception* 71:74-77.
- Di Stasi LC (1996) Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. ed. UNESP, São Paulo, 230 pp.
- Ernest E and De Smet PAGM (1996) Risks associated with complementary therapies. In: Dukes MNG ed. *Meyler's side effects of drugs*. 13 ed. Amsterdam: Elsevier Science. 1584 pp.
- Gibson PS (2001) Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstet Gynecol* 97:S44-S45.
- Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF and Tracy TS (2003) Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 188(4):1039-1045.
- Gutiérrez-Pajares J, Zúñiga L and Pino J (2003) *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol* 17:667-672.
- Hepner DL, Harnett M, Segal S, Camann W, Bader AM and Tsen LC (2002) Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analg* 94(4):690-693.
- Kamboj VP (1988) A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J Med Res* 87:336-355.
- Kanjanapothi D, Smitasiri Y, Panthong A, Taesotikul T and Rattanapanone V (1981) Postcoital antifertility effect of *Mentha arvensis*. *Contraception* 24(5):559-567.
- Koren G, Smith MJ and Boon H (2001) The use of herbal medicine in pregnancy and lactation. In: *Maternal-fetal toxicology – A clinician's guide*. Gideon Koren, Marcel Dekker. 3 ed. New York: Basel. pp 569-601.

- Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Godinho RO and Nogueira TCML (2004) Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 247-262.
- Maier W, Gänsicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B and Urzúa FR (1999) Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affective Dis* 53:241-252.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992) Proteins with abortifacient, ribosome-inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-AIDS activities from Cucurbitaceae plants. *Gen Pharmacol* 23:579-590.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992a) Two proteins with ribosome-inactivating, cytotoxic and abortifacient activities from seeds of *Luffa cylindrica* Roem. (Cucurbitaceae). *Biochim Int* 27:197-207.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1993) The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (Cucurbitaceae). *Gen Pharmacol* 24(3):655-658.
- Nordeng H and Havnen GC (2005) Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:26-33.
- Nortier JL, Martinez MCM, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramovicz D, Vereerstraeten P and Vanherweghem JL (2000) Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 342(23):1686-1692.

- Osis MJ, Hardy E, Faundes A and Alves G (1993) Factors associated with pre-natal care among low income women, State of S. Paulo, Brazil. *Rev. Saude Publica* 27(1):49-53.
- Petrovick PR, Marques LC and De Paula IC (1999) New rules for phytopharmaceutical drug regulation in Brazil. *J Ethnopharmacol* 66:51-55.
- Pinn G and Pallet L (2002) Herbal medicine in pregnancy. *Complement Ther in Nurs Midwifery* 8:77-80.
- Rayburn W, Gonzalez C, Christensen HD and Stewart JD (2001) Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *Am J Obstet Gynecol* 184(2):191-195.
- Reis SR, Mariot A and Steenbock W (2004) Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 45-74.
- Ritter MR, Sobierajski GR, Schenkel EP and Mentz LA (2002) Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 12(2):51-62.
- Rodrigues Filho J, da Costa W and Ieno GML (1994) Determinants of prenatal care utilization among low income families in Paraíba State, Brazil. *Rev. Saude Publica* 28(4):284-289.
- Schenkel EP, Gosmann G and Petrovick PR (2004a) Produtos de origem natural e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 371-400.

- Silano M, De Vicenzi M, De Vicenzi A and Silano V (2004) The new European legislation in traditional herbal medicines: main features and perspectives. *Fitoterapia* 75(2):107-116.
- Silva MV and Ritter (2002) Plantas medicinais e tóxicas da Reserva Biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Iheringia, Sér Bot* 57(1):61-73.
- Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE and Stehmann JR (1998) Plantas da Medicina popular do Rio Grande do Sul. 5ª Edição, Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 174 pp.
- Soejarto DD (1996) Biodiversity prospecting and benefit-sharing: perspectives from the field. *J Ethnopharmacol* 51:1-15.
- Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C (2001) A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am J Obstet Gynecol* 185(2):433-437.
- Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, *et al.* (1993) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young woman: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 341(8842):387-391.

## Capítulo 3

### **The use of substances of vegetable origin as abortive and the risk of causing congenital malformations**

---

**The use of substances of vegetable origin as abortive and the risk of causing congenital malformations**

To be submitted to the journal: *Reproductive Toxicology*

Viviane Ribeiro Campesato<sup>1,2</sup>, Ângela Ziegler<sup>3</sup>, Tatiana Bianchi<sup>3</sup>, Ingrid Hartmann<sup>3</sup>,  
Rosana Cardoso Manique<sup>3</sup>, Melissa Steigleder<sup>3</sup>, Valéria Wellausen Fleck,<sup>4</sup> Lavinia  
Schüler-Faccini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup>Serviço de Neonatologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Lavinia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: [lavinia.faccini@ufrgs.br](mailto:lavinia.faccini@ufrgs.br)

Fax: 55 51 3316-7311



## **ABSTRACT**

Data revealed that insecure pregnancy termination, performed especially in countries where abortion is illegal, has been increasing every year. In Brazil, women practice this high risk abortion to avoid unplanned pregnancies. Plants with abortive properties are common substances utilized to terminate the pregnancy. The indiscriminate use of these substances could elevate risks of health complications for the mother and the fetus. There is no information about teratogenic risk of the use of these substances during pregnancy. The present case-control study investigated the frequency of use of medicinal plants with potential abortive properties or that could impose a risk to the pregnancy in 443 mothers whose babies present congenital malformations. The occurrence of malformations (case) was compared to a control (normal babies).

The use of plants that could lead to an abortion was revealed by 176 mothers of babies with malformations (39.7%) compared to 110 mothers of normal babies (24.8%;  $p < 0.001$ ). These results suggest an association between the use of abortive plants during pregnancy and the occurrence of major congenital malformations in the studied population.

Keywords: medicinal plants, pregnancy, abortion, congenital malformations.

## INTRODUCTION

Statistical data analyzed by the World Health Organization (WHO) revealed that approximately 50 million abortions occurred every year in the world. Of this total, 30 million are performed in developing countries and 20 million are unsafe. About 90% of all abortions, considered insecure, occur in developing countries, where this practice is considered illegal. It is estimated that about 70,000 women die every year victim of unsafe abortion (WHO, 1999). Induced abortion could lead to severe complications, imposing a risk to the woman, and becoming a problem of public health (Loureiro & Vieira, 2004).

In Brazil, abortion is an illegal practice, and it is only allowed when the pregnancy is a result of rape, or when the life of the mother is at risk. However, it is known that induced abortion is frequently practiced by Brazilian women from different social level (Fonseca *et al.*, 1996).

The lack of official data and studies based on population estimates, makes difficult an accurate evaluation of the problem of abortion in Brazil. The few available data about induced abortion are obtained in hospitals, where the main causes of admission are the complications generated by the practice (Costa & Vessey, 1993; Fonseca *et al.*, 1996; Fonseca *et al.*, 1997).

It is important to take into account that the data on mortality is biased by women of low social level, with no access to education, basic health care, and in poor nutritional conditions. These women generally induce abortion with a person not qualified for this practice, or they take abortive drugs which efficiency is not demonstrated, imposing a high risk to their health (Misago, 1994; Loureiro & Viera, 2004).

The auto-prescription of substances with abortive effects is very common among pregnant women in Brazil, corroborating the hypothesis that induced abortion is used by poor women as a measure of birth control. The lack of knowledge and/or the difficulty in using methods of birth control associated to the availability of abortive substances on the market, could explain the observed tendency (Fonseca *et al.*, 1996).

It is currently known that pregnant women frequently use medicinal plants to treat diseases related or not to the pregnancy (Nordeng & Havnen, 2005). Studies also identify the use of several medicinal plants in practices of abortion. However, the effects of this type of substance during fetal development are not known (Tsui *et al.*, 2001). There are no

consistent epidemiologic studies about the teratogenic properties of these compounds (Koren, 2001). On the other hand, there are significant evidences from experiments using animals that several substances of a vegetable origin have a teratogenic potential (Kanjaphoti *et al.*, 1981; Chan *et al.*, 1984 and 1985; Kamboj, 1988; Ngai *et al.*, 1992 and 1992a; Ngai *et al.*, 1993; Vanherweghen *et al.*, 1993; Ernest *et al.*, 1996; Belew, 1999; Nortier *et al.*, 2000; Almeida *et al.*, 2000; Almeida & Lemonica, 2000; Ritter *et al.*, 2002; Gutiérrez-Pajares *et al.*, 2003; de Freitas *et al.*, 2005).

The main goal of the present work is to estimate the frequency of use of medicinal plants with abortive properties or that could potentially impose a risk to the pregnancy in mothers of babies with congenital malformations, comparing to the frequency of use of these substances in mothers of babies without malformations.

## METHODS

An epidemiologic study, case-control type, was performed in a multicentric hospital base in the period between April 2002 and December 2004. The studied population was composed by post-partum women who gave birth in hospitals in the cities of Porto Alegre and Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. The hospitals participate in the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC).

Newborn babies presenting congenital malformations, isolated or associated, of non-genetic etiology, and diagnosed by trained professionals, were selected as case for this study. For each case, a control child of the same sex, born right after the case child, and without presenting malformation was assigned.

Pediatric and maternal data were collected until 48 h after delivery through interviews with case and control mothers. The interview was guided by a questionnaire especially elaborated for this study. All patients were informed about the objective of the present work and agreed to participate in the study. Confidentiality of the obtained information was assured for all participants. The main recorded data include maternal demography (age, marital status, school level, occupation, etc.), medical and obstetric histories, data about pre-natal exams, use of synthetic medicines, and use of medicinal plants and/or phytomedicines during pregnancy. Questions about the medicine were oriented by symptoms: name, indication for use, if it was prescribed or not, trimester of pregnancy that it was used, dose, and treatment duration. Specific questions about planned pregnancy, abortion attempt, and the use of substances to induce abortion were also made. Prescriptions used in the hospital and that were linked to child delivery were not analyzed in this study.

Data were analyzed using Statistical Package for Social Science (SPSS) version 12.0. To test association of risk variables between case and control, the McNemar Chi-square test was performed. Pearson's Chi-square was run to verify the association between different types of congenital malformations and the use of teas with abortive properties, or that could impose a risk to the pregnancy. A multiple, conditional logistic regression (adjusted analysis) was performed to analyze the relationship between the studied variables and the result of the congenital malformation, evaluating which associated factors were independent of each other. Only variables that presented  $p < 0.20$  were included in the final

model. The significance level used in this study was  $\alpha=0.05$ , with a confidence interval of 95%.

## RESULTS

A total of 31,638 birth records were analyzed during the study period. From this total, 443 cases of congenital malformations and 443 controls were selected. Table 1 presents reproductive, maternal, and social-demographic characteristics of the studied population. Frequencies of cases and controls were compared related to risk variables. Age variable was codified in three levels: younger than 20 years of age, between 20 and 35, and older than 35 years of age. This distribution was similar between case and control. The majority of interviewed women had a low school level (less than 8 years in school), and it was observed a low school level in mothers of children with malformations in comparison to the controls. Moreover, mothers of case children had higher incidence of birth defects in their families (26.9%) in comparison to their controls (12.2%), demonstrating a statistically significant association ( $p < 0.001$ ). Mothers of children presenting congenital malformations utilized more teas considered abortive, or that could impose a risk to the pregnancy (39.7%) in comparison to the controls (24.8%) ( $p < 0.001$ ). The same scenario was observed in the use of synthetic medicines, utilized indiscriminately in abortive attempts, but in this case in a small proportion: only 4.5% in the cases, and 0.7% in the controls.

Table 1

Table 2 shows the results of the conditional logistic regression analysis with crude and adjusted data. The model was created to explore the participation of maternal and social-economic characteristics in the occurrence of congenital malformations through the use of substances of vegetable origin. Crude and adjusted odds ratio and their confidence interval are presented for variables that composed the final model of this study. In the model composition, the variable age did not present a statically significant difference. Highest odds ratio values were obtained for: (a) synthetic medicines used to induce abortion (OR=4.90; CI 1.07-22.49); (b) family history of malformations (OR=2.79; CI 1.88-4.13); (c) use of abortive teas (OR=2.08; CI 1.47-2.93), and (d) low school level (OR=1.45; CI 1.06-1.99). There was a considerable decrease in the odds ratio values of the

variable: use of synthetic medicines to induce abortion (from 9.50 in the analysis with crude data, to 4.90 in the adjusted data). This probably was observed because of the strong association of this variable with the use of abortive teas. Consequently, the majority of mothers who utilized synthetic medicines to induce abortion also used teas considered abortive or that could impose a risk to the pregnancy. The abortive substances of vegetable origin more frequently used by mothers of babies with major congenital malformations were: boldo leaves, lemongrass, mint, dwarf pennyroyal, and senna.

## Table 2

To better evaluate the results of the present study, we analyzed different types of malformations found in the studied population, comparing to the use of plants considered abortive or that could impose a risk to the pregnancy. The frequencies of the ten highest categories of malformations found in this study were analyzed. It was not possible to detect a statistically significant difference between the occurrence of these congenital malformations and the use of plants with abortion properties ( $p=0.192$ ). These data are shown in Table 3.

## Table 3

## DISCUSSION

Results of the present study revealed that the majority of women interviewed used some kind of tea with abortive properties or that could impose risk to the pregnancy (39.7% in the cases, and 24.8% in the controls). A study performed with women in several Brazilian capitals revealed that the most popular drugs used to induce period during pregnancy are medicinal plants ingested as teas (41%), estrogens (30%), and misoprostol (16%) (Mengue *et al.*,1998). Data indicate that the majority of these attempts are performed by the use of teas and other medicines popularly known as abortive. The most popular substances of vegetable origin used as abortive by women interviewed in this study are boldo leaves, mint, and dwarf pennyroyal. Boldo leaves (*Peumus boldus* Molina), are very common in Brazil, and are used in the treatment of hepatic diseases in general. However, abortive and teratogenic properties, in addition to biochemical and histological modifications caused by this plant were observed in fetuses of rats (Almeida *et al.*, 2000). Almeida and co-workers suggest a careful and moderate use of boldo leaves during the first trimester of pregnancy, due to the lack of knowledge of the effects of the different substances present in the leaves of this plant. Another species of plant also known as boldo leaves in Southern Brazil is *Coleus barbatus* Andrews Benth. In the popular Medicine this plant is used to induce period and to terminate the pregnancy. A study performed with pregnant females of rat revealed that the ingestion of a high dose of boldo leaves extract before the implantation of the embryos caused a decrease in the number of implantation sites, a slow fetal development, an increase of bone malformations, and a reduction in the fetal ossification centers (Almeida & Lemonica, 2000).

The species popularly known as mint, in reality is a hybrid of species largely cultivated in Southern Brazil: *Mentha x piperita* L. and *Mentha arvensis* L.. The occurrence of these hybrids turns difficult the precise identification of the species. Pregnant females of rat injected with portions of *Mentha arvensis* L. from the first to the 10<sup>th</sup> day of gestation, had their pregnancies terminated in about 85% of the animals. Moreover, females injected between the 7<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days, had an interruption of the pregnancy resulting in 90 to 100% of fetal loss (Kanjaphoti *et al.*, 1981).



The dwarf pennyroyal (*Mentha pulegium* L.), is also used as abortive in the popular Medicine, and is traditionally used in homemade preparations. A volatile oil with high content of terpenoids (substances that cause hepatotoxicity) is extracted from this species which is used as abortive in popular practices (Madyastha & Raj, 1994). These finds suggest a toxicity of this plant, so, this and other species also known as pennyroyal or dwarf pennyroyal should not be used during pregnancy (Mengue *et al.*, 2001).

These are some evidences of the harmful effects that several plant species known, cultured, and commercialized among us could cause to other living organisms. If several of these plants that posses medicinal effect, also have some level of toxicity, it could be inferred that half of these effects may be related to their potential as teratogenic agents.

According to the results obtained in the present study, 39.7% of mothers of children with congenital malformations, and 24.8% of mothers of control children used plants with abortive characteristics or that could impose a risk to the pregnancy. According to Mengue and co-workers (1998), several plants are used to induce period or to avoid a possible pregnancy. The results of our work demonstrated the use of plants with synthetic substances to induce abortion. The synthetic drug more used to induce abortion is the misoprostol. Fonseca and co-workers (1996) observed that 66% of women who had an induced abortion, used misoprostol, isolated or in combination with other methods to terminate the pregnancy. Their results agree with the results found in the present study. Although data in the literature about teratogenic properties of misoprostol are not conclusive, there is a consensus that this drug is teratogenic. When this drug is used in the first trimester of pregnancy, it could lead to loss of the fetus or congenital malformations. Among the malformations are: Möebius sequence, reduction of the limbs, and abnormalities of the Central Nervous System (Gonzáles *et al.*, 1993 and 1998; Schüler *et al.*, 1997; Pastuzak & Schüler, 1998). When there is no loss of the fetus, there is a preoccupation to establish a risk and a determined pattern of abnormalities that could be a result of the use of this kind of medicine during pregnancy. In addition, other studies also suggest that misoprostol is a popular abortive drug used, especially, by poor Brazilian women (Fonseca *et al.*, 1993; Gonzáles *et al.*, 1993).

The question about the use of herbs to induce period was one of several questions about the utilization of medicinal plants during pregnancy. Since abortion in Brazil is an illegal practice, leading to a social prejudice, the positive answers to this question may be

underestimated, so the use of these substances should not be neglected. The present study also shows that women with low school level and with cases of malformations in the family may be inclined to have an unsuccessful attempt to abortion. Consequently, these results should be interpreted carefully, since they could indicate a teratogenic property of the vegetable compound or they could reflect the existence of other teratogenic factors linked to the abortion attempt.

Table 1- Bivariate analysis, observing prevalence of exposure to risk factors for cases and controls

VARIABLES	CASES (n=443)		CONTROLS (n=443)		p
	n	%	n	%	
<b>Age</b>					0.356*
Younger than 20	101	22.8	97	21.9	
20 to 35	298	67.3	314	70.9	
Older than 35	44	9.9	32	7.2	
<b>Less than 8 years in school</b>	277	62.5	244	55.1	0.027*
<b>Marital status: without a spouse</b>	87	19.6	86	19.4	0.999*
<b>Without occupation</b>	280	63.2	285	64.3	0.776*
<b>First pregnancy</b>	161	36.3	183	41.3	0.160*
<b>No pre-natal exams</b>	11	2.5	7	1.6	0.481*
<b>Malformations in the family</b>	119	26.9	54	12.2	<0.001*
<b>Use of synthetic medicines</b>	357	80.6	341	77.0	0.198*
<b>Smoke</b>	98	22.1	109	24.6	0.422*
<b>Alcohol ingestion</b>	46	10.4	43	9.7	0.810*
<b>Unplanned pregnancy</b>	324	73.1	298	67.3	0.059*
<b>Unwanted pregnancy</b>	79	17.8	60	13.5	0.076*
<b>Induction of period</b>	37	8.4	30	6.8	0.443*
<b>Use of abortive teas</b>	176	39.7	110	24.8	<0.001*
<b>Use of synthetic medicines to induce abortion</b>	20	4.5	3	0.7	<0.001*

\* McNemar Chi-square

Table 2 – Condicional logistic regression – analysis with crude and adjusted data for risk factors of congenital malformations

VARIABLES	Crude data		Adjusted data	
	OR (IC 95%)	p*	OR (IC 95%)	p*
<b>Age</b>				
Younger than 20	1.11 (0.80-1.52)	0.547	1.24 (0.83-1.86)	0.301
20 to 35	1.0			
Older than 35	1.42 (0.89-2.32)	0.135	1.26 (0.74-2.13)	0.397
<b>School Level</b>	1.38 (1.05-1.81)	0.023	1.45 (1.06-1.99)	0.022
<b>Number of pregnancies</b>	0.82 (0.63-1.07)	0.142	0.87 (0.62-1.22)	0.429
<b>Malformations in the family</b>	2.71 (1.87-3.93)	<0.001	2.79 (1.88-4.13)	<0.001
<b>Synthetic medicines</b>	1.27 (0.90-1.78)	0.171	1.34 (0.92-1.95)	0.126
<b>Planned pregnancy</b>	0.74 (0.55-1.00)	0.051	0.77 (0.55-1.08)	0.128
<b>Wanted pregnancy</b>	0.69 (0.47-1.02)	0.063	0.99 (0.63-1.59)	0.996
<b>Abortive teas</b>	2.16 (1.58-2.95)	<0.001	2.08 (1.47-2.93)	<0.001
<b>Synthetic medicines to induce abortion</b>	9.50 (2.21-1.07)	0.002	4.90 (1.07-22.49)	0.041

\*Wald's Chi-square test obtained by Conditional Logistic Regression

Table 3 – Comparison between types of malformations and the use of abortive plants or that could impose a risk to the pregnancy

TYPES OF MALFORMATIONS	Used		Did not use		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>In the bones</b>	13	7.4	15	5.6	28	6.3
<b>Urinary and Reproductive System</b>	35	19.9	42	15.7	77	17.4
<b>Neural tube defects</b>	23	13.1	32	12.0	55	12.4
<b>Cleft lip and/or cleft palate</b>	13	7.4	25	9.4	38	8.6
<b>Cardiopatias</b>	11	6.3	20	7.5	31	7.0
<b>Hidrocephaly</b>	8	4.5	10	3.7	18	4.1
<b>Multiple malformations</b>	16	9.1	11	4.1	27	6.1
<b>Polidactily</b>	30	17.0	47	17.6	77	17.4
<b>Crooked foot</b>	10	5.7	28	10.5	38	8.6
<b>Gastroschisis</b>	2	1.1	12	4.5	14	3.2
<b>Others</b>	15	8.5	25	9.4	40	9.0
<b>TOTAL</b>	<b>176</b>	<b>100.0</b>	<b>267</b>	<b>100.0</b>	<b>443</b>	<b>100.0</b>

Pearson's Chi-square p=0.192

## BIBLIOGRAPHY

- Almeida ER, Melo AM and Xavier H (2000) Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res* 14:99-102.
- Almeida FGG and Lemonica I (2000) The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *J Ethnopharmacol* 73:53-60.
- Belew C (1999) Herbs and the childbearing woman – guidelines for midwives. *J Nurse Midwifery* 44(3):231-252.
- Chan WY, Tam PP and Yeung HW (1984) The termination of early pregnancy in the mouse by beta-momorcharin. *Contraception* 29(1):91-100.
- Chan WY, Tam PP, So KC and Yeung HW (1985) The inhibitory effects of beta-momorcharin on endometrial cells in the mouse. *Contraception* 31(1):83-90.
- Costa S and Vessey MP (1993) Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341:1258-1261.
- De Freitas TG, Augusto P and Montanari T (2005) Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception* 71:74-77.
- Ernest E and De Smet PAGM (1996) Risks associated with complementary therapies. In: Dukes MNG ed. *Meyler's side effects of drugs*. 13 ed. Amsterdam: Elsevier Science. 1584 pp.
- Fonseca W, Alencar AJC, Pereira RMM and Misago C (1993) Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol* 2:76-80.
- Fonseca W, Misago C, Correia LL, Parente JAM and Oliveira FC (1996) Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidade da região Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 30(1):13-18.
- Fonseca W, Misago C, Fernandes L, Correia L and Silveira D (1997) Uso de aspiração manual a vácuo na redução do custo e duração de internamentos por aborto incompleto em Fortaleza, Brasil. *Rev Saúde Pública* 31:1-5.
- Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JÁ, Huson SM and Holmes LB (1998) Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 351(9116):1624-1627.

- Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leone CR, Correa Neto J, Llerena Junior JC and de Almeida JC (1993) Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1;47(1):59-64.
- Gutiérrez-Pajares J, Zúñiga L and Pino J (2003) *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol* 17:667-672.
- Kamboj VP (1988) A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J Med Res* 87:336-355.
- Kanjanapothi D, Smitasiri Y, Panthong A, Taesotikul T and Rattanapanone V (1981) Postcoital antifertility effect of *Mentha arvensis*. *Contraception* 24(5):559-567.
- Koren G, Smith MJ and Boon H (2001) The use of herbal medicine in pregnancy and lactation. In: *Maternal-fetal toxicology – A clinician's guide*. Gideon Koren, Marcel Dekker. 3 ed. New York: Basel. pp 569-601.
- Loureiro DC and Vieira EM (2004) Aborto: conhecimento e opinião de médicos dos serviços de emergência de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, sobre aspectos éticos e legais. *Cad Saúde Pública* 20(3):679-688.
- Madyastha KM and Raj CP (1994) Effects of menthofuran, a monoterpene furan on rat liver microsomal enzymes, in vivo. *Toxicology* 89(2):119-125.
- Mengue SS, Mentz LA and Schenkel EP (2001) Uso de plantas medicinais na gravidez. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüller-Faccini L. (org.) *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, pp. 423-450.
- Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB and Schmidt MI (1998) Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception* 57:93-97.
- Misago C (1994) Preventing unsafe abortion and limiting its consequences: what can be done? *Kangaroo* 3(2):172-177.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992) Proteins with abortifacient, ribosome-inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-AIDS activities from Cucurbitaceae plants. *Gen Pharmacol* 23:579-590.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992a) Two proteins with ribosome-inactivating, cytotoxic and abortifacient activities from seeds of *Luffa cylindrica* Roem. (Cucurbitaceae). *Biochim Int* 27:197-207.

- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1993) The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (Cucurbitaceae). *Gen Pharmacol* 24(3):655-658.
- Nordeng H and Havnen GC (2005) Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:26-33.
- Nortier JL, Martinez MCM, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P and Vanherweghem JL (2000) Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 342(23):1686-1692.
- World Health Organization (1999) Abortion in the developing world. Disponível em: <http://www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-28.html> (17 Feb 2002).
- Pastuzak A, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G (1998) Use of misoprostol during pregnancy and Moebius's syndrome in infants. *N Engl J Med* 338(26):1881-1885.
- Ritter MR, Sobierajski GR, Schenkel EP and Mentz LA (2002) Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 12(2):51-62.
- Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino MT (1997) Pregnancy outcome after abortion attempt with misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. Abstract 13. *Teratology* 55: 36.
- Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C (2001) A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am J Obstet Gynecol* 185(2):433-437.
- Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, *et al.* (1993) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young woman: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 341(8842):387-391.



# Capítulo 4

## Discussão geral

---

A utilização das plantas medicinais e de produtos derivados destas é uma prática generalizada na medicina popular, sendo o resultado do acúmulo secular de conhecimentos empíricos sobre a ação dos vegetais, por diversos grupos étnicos. No Brasil, além da assimilação dos conhecimentos indígenas, as contribuições trazidas pelos escravos e outros imigrantes representam um papel importante para o surgimento de uma medicina popular extremamente rica onde as plantas medicinais ocupam lugar de destaque. O hábito de consumir bebidas à base de plantas é atribuído às propriedades fitoterapêuticas de infusões de certas partes vegetais como caules, flores e folhas. Atualmente seu uso não se restringe apenas às zonas rurais ou regiões desprovidas de assistência médica e farmacêutica, e sim no meio urbano como forma alternativa ou complementar aos medicamentos da medicina oficial (Simões *et al.*, 1998).

Apesar de algumas plantas do uso popular, cuja tradição remonta há séculos, serem amplamente utilizadas, ainda são poucos os estudos científicos com aplicações médicas. Sabe-se que deficiências estruturais e funcionais na política de saúde levam a um consumo exacerbado e indiscriminado deste tipo de produto, que muitas vezes são utilizados como medidas saneadoras de problemas básicos da saúde. A omissão no que diz respeito ao controle da produção e da comercialização destes medicamentos por parte do governo e a intensa atividade promocional influenciam hábitos de prescrição para a população em geral, incluindo-se aqui as gestantes. Assim, este trabalho inclui tópicos voltados para a compreensão do universo global do uso das plantas medicinais, demonstrando a imbricada relação das diversas abordagens em seus aspectos na cultura popular e origens do conhecimento sobre elas, priorizando a importância destes recursos naturais utilizados como medicamentos durante o período gestacional.

Cabe ressaltar que muitas plantas são completamente desconhecidas quanto ao seu potencial tóxico. Existem dados acumulados sobre toxicidade, principalmente através de relatos de casos na literatura e em centros de informações toxicológicas ou através de estudos em animais. Neste último caso, além da variabilidade dos vegetais e das condições de coleta e armazenamento, somam-se as dificuldades da transposição de resultados dos estudos em animais para seres humanos, chamando-se a atenção de que algumas plantas, apesar do uso tradicional, não podem ser isentas de efeitos colaterais (Ritter *et al.*, 2002). Portanto, para as plantas medicinais e seus produtos, ainda não é possível assegurar uma reprodutibilidade dos efeitos, tanto àqueles desejados quanto aos indesejados. Da mesma

forma, não existe segurança quanto à qualidade destes produtos, podendo ocorrer identificação equivocada da planta, adulterações intencionais ou acidentais e outras contaminações, conforme ressaltado por diversos autores (Schenkel *et al.*, 1985; 2004a; Calixto 2000; Ritter *et al.*, 2002).

No que se refere a pesquisas com plantas medicinais, verificou-se um aumento no número de trabalhos relatados na literatura na última década, porém as informações disponíveis ainda são escassas, pois apenas uma pequena proporção destas espécies foi investigada quimicamente. Da mesma forma, é importante mencionar que, ainda que a diversidade brasileira revele ótimas oportunidades para o desenvolvimento de novos produtos medicinais, ainda são poucos os grupos brasileiros de pesquisa nesta área. Portanto, o desenvolvimento de produtos a partir de plantas vegetais torna-se uma tarefa complexa. Segundo Schenkel *et al.* (2004a), esta complexidade é verificada também na constância de composição e nas propriedades terapêuticas atribuídas a estas plantas. Muitas vezes a atividade terapêutica dos extrativos vegetais não é reproduzida pelas substâncias ativas isoladas, sendo a sua ação determinada por mais de um componente do extrato que pode eventualmente atuar sobre os mesmos processos bioquímicos e também contribuir de outras maneiras, modificando a solubilidade, alterando fenômenos de absorção ou influenciando sobre a estabilidade de tais produtos.

É importante salientar que a descoberta de novos fármacos ou de fármacos acessíveis pode determinar a melhoria da qualidade de vida em doenças crônicas, ou a própria sobrevivência do paciente afetado. Socialmente, a descoberta de fontes naturais e de compostos químicos oriundos de plantas medicinais, bem como o desenvolvimento de fitoterápicos de fabricação nacional, podem ter conseqüências econômicas significativas, além de possibilitar uma autonomia no país no que se refere ao gerenciamento de suas políticas de saúde. Desta forma, o valor comercial decorrente da exploração acadêmica e industrial de tais conhecimentos é incomensurável, o que apenas aumenta a responsabilidade de todos no manejo de informações etnofarmacológicas.

É notório que no Brasil e em outros países em desenvolvimento, as plantas medicinais e os fitoterápicos delas obtidos sejam o principal indicador da necessidade sentida por cada classe social. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que boa parte das puérperas faz uso de um grande número de plantas no manejo e tratamento de doenças prevalentes e/ou relacionadas com a gestação. A validação científica desses

produtos é essencial já que poucos destes foram estudados seguindo os protocolos modernos, não podendo ser aceitos como medicamento ético e de prescrição livre, pois podem colocar em risco a saúde da mãe e do feto.

Os resultados apresentados neste estudo são inovadores, pois até o presente momento, não existem estudos epidemiológicos relacionando o uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos em gestantes e seu potencial teratogênico. Sabemos que o trabalho aqui abordado é apenas uma parte de um tema que é inesgotável, destacando-se a possibilidade de uma nova abordagem para os estudos relacionados aos possíveis efeitos da exposição a substâncias de origem vegetal sobre a saúde embrio-fetal.

Com relação as gestantes que fazem uso destas substâncias, identificar os grupos em que este hábito se encontra mais difundido, assim como o tipo de composto utilizado torna-se um propósito relevante, já que muitas vezes a identificação botânica das plantas e suas referências como abortivas, são discutíveis. Entretanto, o difícil acesso ao verdadeiro grau de exposição a determinados agentes é um problema em estudos epidemiológicos.

Um dos aspectos que merecem uma maior consideração em estudos retrospectivos é em relação ao grau de informação a respeito da exposição a determinados agentes ser dependente da memória materna. Subestimativas de exposição geradas por esta fonte de informação podem facilitar a presença de vícios nas investigações. Como nos estudos do tipo caso-controle há uma dependência com relação a memória materna, surge um ponto a esclarecer de se o método utilizado está ou não influenciando na qualidade da informação a respeito das exposições. Segundo Clavijo (1991) este viés pode ser minimizado através de um questionário bem estruturado que permita estimativas mais confiáveis das exposições reduzindo de forma importante a ocorrência de diferentes tipos de vícios relacionados a memória materna. A metodologia utilizada no presente estudo contou com a preparação de um questionário bastante elaborado, com questões mais abrangentes como o perfil sócio-demográfico e reprodutivo até questões específicas que permitiram uma indagação mais detalhada sobre o consumo de determinadas plantas durante a gestação. Além disso, foi importante assegurar a boa qualidade das entrevistas por meio de um treinamento cuidadoso na coleta das informações a fim de obter uma metodologia mais uniformizada possível.

Uma outra dificuldade enfrentada em estudos epidemiológicos é a falta de informação sobre determinada variável, o que pode levar a uma discrepância na análise do

desfecho estudado. Na tentativa de solucionar este problema foram incluídas diversas variáveis que potencialmente poderiam influenciar no desfecho final, chamadas variáveis de confusão, cujo controle correto pode melhorar bastante a qualidade do estudo. Adicionalmente, a decisão de limitar a avaliação somente nas malformações maiores serviu como um indicador de qualidade das análises clínicas dos recém-nascidos, já que existe uma relativa variabilidade nas análises das malformações menores devido a inconsistência de diagnóstico destas últimas.

Sabe-se que ao pesquisar o desfecho malformação congênita, deve-se levar em consideração vários fatores relacionados a alterações no desenvolvimento fetal, já que grande parte da etiologia dos erros da morfogênese em humanos não é conhecida (Schardein, 2000a; Kalter, 2003). Este estudo evidenciou que o uso de plantas medicinais com potencialidades abortivas pode estar associado ao aparecimento de defeitos congênitos maiores na população estudada, ressaltando a importância de serem avaliados os riscos aos quais a população de gestantes pode estar exposta. Além disso, este diagnóstico também fornece subsídios para que novas premissas sejam postuladas, na tentativa de elucidar a parcela considerável do grupo de malformações cuja origem ainda é desconhecida.

O número de espécies de plantas utilizadas na medicina popular no Estado do Rio Grande do Sul ainda não foi suficientemente avaliado, não existindo nas literaturas científica e popular regional um levantamento que possa precisar esta quantidade (Simões *et al.*, 1998). Assim, procuramos relacionar espécies de plantas com conhecida atividade tóxica e/ou suspeitas de causar danos à saúde embrio-fetal. Um exemplo bastante elucidativo é o boldo, livremente comercializado como chá alimentício, mas que possui uma toxicidade documentada mostrando-se abortivo e teratogênico em ratos (Almeida *et al.*, 2000). Cabe ressaltar ainda que todas as espécies citadas neste estudo são amplamente encontradas em nossa região, seja no mercado farmacêutico, seja no mercado informal, o que facilitou a abordagem investigativa.

Concluimos, portanto, que existe a necessidade de maiores esclarecimentos às gestantes quanto à nocividade de algumas plantas medicinais ingeridas no período gestacional. A falta de um conceito claro de que o longo uso destes produtos, sem reações adversas, como apregoado pelas indústrias farmacêuticas para justificar a segurança das drogas e medicamentos herbais, é uma barreira (Petrovick *et al.*, 1999). A documentação da eficácia e segurança na gestação é quase inexistente para este tipo de produto. Se, por

um lado, as doenças maternas podem exigir tratamento medicamentoso, por outro lado efeitos colaterais desconhecidos podem ocorrer sobre o feto (Norgeng & Havnen, 2005). Portanto, levando a questão a seus extremos pode-se dizer, sem receio de destruir práticas populares de importância cultural, que o uso de plantas medicinais deve ser analisado com cuidado. Sua utilização seria aceitável em formas padronizadas, com as respectivas substâncias ativas dosadas e submetidas a um controle de qualidade rigoroso, o qual, de modo geral, ainda não é satisfatório. Para a incorporação dos recursos da medicina popular na medicina científica, é necessário avaliar a sua segurança (ausência de toxicidade aguda ou crônica), qualidade e eficácia.

Segundo Schenkel *et al.* (1985), o entusiasmo atual em relação ao uso de plantas medicinais e seus extratos na assistência a saúde pode ser entendido pela sua aceitabilidade, derivada da inserção cultural e pela atual disponibilidade destes recursos, ao contrário do que ocorre com outros medicamentos, que na sua maioria são dependentes de matéria-prima e tecnologia externas. Desta forma, enquanto o espaço a ser ocupado na medicina científica pelas plantas medicinais e suas formas derivadas é determinado pelos fatores segurança, eficácia e custo, a serem discutidos, a sua utilização na medicina popular deve ser respeitada, discutindo-se, no entanto, a sua exploração comercial.

Portanto, identificar as substâncias de origem vegetal com maiores chances de causarem efeitos deletéreos ao feto torna-se um fator preponderante por facilitar, entre outros aspectos, a tomada de medidas educativas e preventivas. Cabe a todos os profissionais da área da saúde informar as mulheres em idade reprodutiva sobre o risco da utilização destes medicamentos na gestação, chamando a atenção para o perigo potencial da automedicação. Assim, conhecendo-se o perfil dos medicamentos usados na gravidez, pode-se planejar intervenções educativas dirigidas a gestantes e atividades de educação continuada para profissionais da saúde. Adicionalmente, com o conjunto de normas recém editadas, espera-se que venham melhorar a segurança, eficácia e qualidade dos fitoterápicos brasileiros, protegendo a saúde dos pacientes usuários destes produtos e inclusive contribuindo para a consolidação desta importante corrente terapêutica.

## **Capítulo 5**

### **Bibliografia geral**

---

- ABIFITO (2004) Associação Brasileira da Indústria Fitoterápica. Notícias O crescimento da fitoterapia. <http://notes.visywork.com.br/empresas/abifito/abifito.nsf> (06 Mai 2005).
- ABIFITO (2005) Associação Brasileira da Indústria Fitoterápica. Notícias Fitoterápicos crescem. <http://notes.visywork.com.br/empresas/abifito/abifito.nsf> (06 Mai 2005).
- Adam SEI (1974) Toxic effects of *Jatrofa curcas* in mice. *Toxicology* 2:67-76.
- Adams J (1993) Prenatal exposure to teratogenic agents and neurodevelopmental outcome. *Res Infant Assess* 25 (6):63-72.
- Almeida ER, Melo AM and Xavier H (2000) Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res* 14:99-102.
- Almeida FGG and Lemonica I (2000) The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. *J Ethnopharmacol* 73:53-60.
- Balbach A (1967) *As plantas curam*. Editora MVP, São Paulo, 472 pp.
- Baldasso E (2002) Dismorfologia: termos e conceitos. In: Leite JCL, Comunello LN and Giuliani R (org) *Tópicos em defeitos congênitos*. ed. Universidade/UFRGS, Porto Alegre, pp 15-21.
- Barreiro EJ, Fraga CAM and Araújo Jr JX (2004) O uso de produtos naturais vegetais como matérias-primas vegetais para a síntese e planejamento de fármacos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 147-210.
- Belew C (1999) Herbs and the childbearing woman – guidelines for midwives. *J Nurse Midwifery* 44(3):231-252.



- Bello CM, Montanha JA and Schenkel EP (2002) Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 12(2):75-83.
- Bingel AS, Fong HHS and Farnsworth NR (1976) Antifertility screening of selected plants in female rats. *Lloydia* 39:475 pp.
- Blumenthal M (2001) Herb Sales down 15 percent in mainstream market. *Herbalgram* 51:69.
- Bordignon SA, Schenkel EP and Spitzer V (1997) The essential oil composition of *Cunila microcephala* and *Cunila fasciculata*. *Phytochemistry* 44(1):1283-1285.
- Bordignon SA, Schenkel EP and Spitzer V (1998) The essential oil of *Cunila platyphylla* Epling (Lamiaceae). *Acta Farm Bonaerense* 17:143-146.
- BRASIL (1992) Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SNVS nº 19 de 30/01/1992. Proíbe o uso de confrei (*Symphytum officinale* L.) em preparações para uso interno. *Diário Oficial da União*, 03/02/1995.
- BRASIL (1995) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 6 de 31/09/1995. Institui e normatiza o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, 06/02/1995.
- BRASIL (1998a) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 519 de 26/06/1998. Regulamento técnico para fixação de identidade de “chás”- Plantas destinadas à preparação de infusões ou decoctos. *Diário Oficial da União*, 29/06/1998.
- BRASIL (1998b) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1029 de 21/12/1998. Submete à consulta pública proposta de regulamento técnico sanitário

visando disciplinar o procedimento de registro de produtos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 23/12/1998.

BRASIL (2002a) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica - RE nº 356 de 28/02/2002. Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo o território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de kava-kava (*Piper methysticum* L.) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres “venda sob prescrição médica”, ou que não possuam registro na ANVISA. Diário Oficial da União, 04/03/2002a.

BRASIL (2002b) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica - RE nº 357 de 28/02/2002. Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo o território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres “venda sob prescrição médica”, ou que não possuam registro na ANVISA. Diário Oficial da União, 04/03/2002b.

BRASIL (2004) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 48 de 16/03/2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 18/03/2004.

Brevoort P (1998) The booming US botanical market – a new overview. Herbalgram 44:33-46.

Briggs GG, Freeman RK and Yaffe SJ (1998) Drugs in Pregnancy and Lactation. (Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ eds). 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins. 1220 pp.

Bundesgesundheitsamt (1981) Pharmazeutische Zeitung. 126(28):1373-1374.

Cabral AC, Celani MFS, Rezende CAL, Miranda SP and Leite HV (1989) O uso de fármacos na gravidez. Rev Bras Ginecol Obstet 7:138-140.

- Calixto JB (2000) Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 33(2):179-189.
- Camargo MTLA (1985) *Medicina popular: aspectos metodológicos para pesquisa, garrafada – objeto de pesquisa, componentes medicinais de origem vegetal, animal e mineral*. ALMED, São Paulo, 130 pp.
- Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP and Greenberg F (1996) Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol* 143:12-24.
- Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C and Mascolo N (2000) Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia* 71:S58-S65.
- Castilla EE and Orioli IM (1983) El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congênitas: ECLAMC/MONITOR. *Interciencia* 8(5):271-278.
- Castilla EE and Orioli IM (2004) The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 7(2-3):76-94.
- Castilla EE, López-Camelo JS, Dutra GP and Paz JE (1991) Birth defects monitoring in underdeveloped countries—An example from Uruguay. *Int J Risk & Safety in Medicine*, 2:271-288.
- Castilla EE, López-Camelo JS, Paz JE and Orioli IM (1996) *Prevenção primária de los defectos congénitos (Dutra MG, org)*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1996, 150pp.
- Castilla EE, Orioli IM and López-Camelo JS (1985) On monitoring the multiply malformed infants: case finding, case recording, and data handling in a Latin American program. *Am J Med Genet* 22:717-725.

- Chan LYS, Chiu PY and Lau TK (2001) A study of hypericin-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. *Fertil Steril* 76(5):1073-1074.
- Chan WY, Tam PP and Yeung HW (1984) The termination of early pregnancy in the mouse by beta-momorcharin. *Contraception* 29(1):91-100.
- Chan WY, Tam PP, So KC and Yeung HW (1985) The inhibitory effects of beta-momorcharin on endometrial cells in the mouse. *Contraception* 31(1):83-90.
- Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A and Müller WE (1998) Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci* 63(6):499-510.
- Clavijo HA (1991) Estudo sobre o consumo de medicamentos, álcool e fumo por gestantes na região de Porto Alegre, e avaliação do potencial teratogênico implicado. Dissertação (mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS.
- Conway GA and Slocumb JC (1979) Plants used as abortifacients and emmenagogues by spanish new mexicans. *J Ethnopharmacol* 1:241-261.
- Cordero JF (1992) Registres of birth defects and genetic diseases. *Pediatr Clin North Am* 39(1):65-77.
- Cordero JF and Oakley GP (1983) Drug exposure during pregnancy: some epidemiologic considerations. *Clin Obstet Gynecol* 26:418-428.
- Costa S and Vessey MP (1993) Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341:1258-1261.
- Da Cunha AP (2003) Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. <http://www.antoniopecunha.com.sapo.pt/> (06 Mai 2005).

- Dalessio DJ (1985) Current concepts: seizure disorders and pregnancy. *N Eng J Med* 312:559-563.
- Dally A (1998) Thalidamide: was the tragedy preventable? *Lancet* 351:1197-1199.
- De Castro PD (2002) Anomalias menores. In: Leite JCL, Comunello LN and Giuliani R (org) *Tópicos em defeitos congênitos*. ed. Universidade/UFRGS, Porto Alegre, pp 29-45.
- De Freitas TG, Augusto P and Montanari T (2005) Effect of *Ruta graveolens* L. on pregnant mice. *Contraception* 71:74-77.
- Di Carlo G, Borrelli F Ernst E and Izzo AA (2001) St John's wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 22(6):292-297.
- Di Stasi LC (1996) *Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar*. ed. UNESP, São Paulo, 230 pp.
- Dicke JM (1989) *Teratology: principles and practice*. *Medical Clinics of North America* 73:567-582.
- Duke J (1985) *CRC Handbook of medicinal herbs*. CRC, Boca Raton, 677 pp.
- ECLAMC (2005) *Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas*. História. <http://eclamc.ioc.fiocruz.br>. (11 Fev 2005).
- Elisabetsky E and De Souza GC (2004) Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. . In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 107-123.
- Ernest E and De Smet PAGM (1996) Risks associated with complementary therapies. In: Dukes MNG ed. *Meyler's side effects of drugs*. 13 ed. Amsterdam: Elsevier Science. 1584 pp.

- Ernst E, Rand JI, Barnes J and Stevinson C (1998) Adverse effects profile of the herbal antidepressant St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Eur J Clin Pharmacol* 54:589-594.
- Escher M, Desmeules J, Giostra E and Mentha G (2001) Hepatitis associated with kava, a herbal remedy for anxiety. *Brit Med J* 322:139-141.
- Ferguson LR and Ford JH (1997) Overlap between mutagens and teratogens. *Mutation Res* 396:1-8.
- Fonseca MRCC, Fonseca E and Bergsten-Mendes G (2002) Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública* 36(2):205-212.
- Fonseca W, Misago C, Correia LL, Parente JAM and Oliveira FC (1996) Determinantes do aborto provocado entre mulheres admitidas em hospitais em localidade da região Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 30(1):13-18.
- Fonseca W, Misago C, Fernandes L, Correia L and Silveira D (1997) Uso de aspiração manual a vácuo na redução do custo e duração de internamentos por aborto incompleto em Fortaleza, Brasil. *Rev Saúde Pública* 31:1-5.
- Fonseca W, Misago C, Freitas P, Santos E, Fernandes L and Correia L (1998) Características sócio-demográficas, reprodutivas e médicas de mulheres admitidas por aborto em hospital da Região Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* 14(2):279-286.
- França SC (2004) Abordagens biotecnológicas para a obtenção de substâncias ativas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 123-146.

- Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW and Shepard TH (1990) Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstet Gynecol* 75(4):594-599.
- Gandhi M, Lal R, Sankaranarayanan A and Sharma PL (1991) Post-coital antifertility activity of *Ruta graveolens* in female rats and hamsters. *J Ethnopharmacol* 34:49-59.
- Gandhi VM, Cherian KM and Mulky MJ (1995) Toxicological studies on ratanjyot oil. *Food Chem Toxicol* 33(1):39-42.
- Garlet TMB (2000) Levantamento das plantas medicinais utilizadas no município de Cruz Alta, RS, Brasil. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Botânica, UFRGS.
- Giostra G (2001) Hepatitis associated with kava, a herbal remedy for anxiety. *Brit Med J* 322:139.
- Giugliani C (2002) Diagnóstico pré-natal. In: Leite JCL, Comunello LN and Giuliani R (org) Tópicos em defeitos congênitos. ed. Universidade/UFRGS, Porto Alegre, pp 243-258.
- Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF and Tracy TS (2003) Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 188(4):1039-1045.
- Gomes KRO, Moron AF, Silva RS and Siqueira AAF (1999) Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Rev Saúde Pública* 33(3):246-254.
- Goonasekera MM, Gunawardana VK, Jayasena K, Mohammed SG and Balasubramaniam S (1995) Pregnancy terminating effect of *Jatropha curcas* in rats. *J Ethnopharmacol* 47:117-123.

- Greeson JM, Sanford B and Monti DA (2001) St John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinic literature. *Psychopharmacology* 153:402-414.
- Gregoretto B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli F and Decorti G (2004) Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 200:201-205.
- Grush LR, Nierenberg A, Keefe B and Cohen LS (1998) St John's wort during pregnancy. *JAMA* 280(18):1566.
- Guerra MP and Nodari RO (2004) Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 13-28.
- Gupta MP (1995) 270 plantas medicinales iberoamericanas. CYTED-SECAB, Bogotá, 617 pp.
- Gupta MP (1995) 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta MP (ed.) Bogotá: CYTED-SECAB. 617 pp.
- Gutiérrez-Pajares J, Zúñiga L and Pino J (2003) *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol* 17:667-672.
- Holliday R (1998) The possibility of epigenetic transmission of defects induced by teratogens. *Mutation Res* 422:203-205.
- Houaiss A and Villar MS (2001) *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*. Ed. Objetiva, Rio de Janeiro, 2923 pp.
- Juchau MR (1989) Bioactivation in chemical teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29:165-187.



- Kallén B (1987) Search for teratogenic risks with the aid of malformation registries. *Teratology* 35:47-52.
- Kalter H (2003) Teratology in the 20<sup>th</sup> century – Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 25:131-282.
- Kamboj VP (1988) A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J Med Res* 87:336-355.
- Kanjanapothi D, Smitasiri Y, Panthong A, Taesotikul T and Rattanapanone V (1981) Postcoital antifertility effect of *Mentha arvensis*. *Contraception* 24(5):559-567.
- Khoury M (1989) Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev* 11:244-248.
- Kong YC, Lau CP, Wat KH, Ng KH, But PPH, Cheng KF and Waterman PG (1989) Antifertility principle of *Ruta graveolens*. *Planta Med* 55:176-178.
- Koren G, Pastuszak A and Ito S (1998) Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338 (16):1128-1137.
- Lammer EJ and Cordero JF (1985) Letter to the editor: teratogenicity of anticonvulsivant drugs. *Am J Med Genet* 22:641-643.
- Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Godinho RO and Nogueira TCML (2004) Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 247-262.
- Lehmann E, Kinzler E and Friedemann (1996) Efficacy of a special Kava extract (*Piper methysticum*) in patients with satates of anxiety, tension and excitedness of non-

mental origin – A double-blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine* 3(2):113-119.

Leite JCL and Schüler-Faccini L (2001) Defeitos congênitos em uma região de mineração de carvão. *Rev. Saúde Pública* 35(2):136-141.

Lenz W (1992) A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology* 46:417-418.

Leung AY (1980) *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley, New York, 409 pp.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W and Melchart D (1996) St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *Brit Med J* 313(3):253-258.

Lindhout D and Meinardi H (1984) Spina bifida and in utero exposure to valproate. *Lancet* 2:396.

Lipson AH (1992) Thalidomide retrospective: what did the clinician teratologist learn? *Teratology* 46:411-413.

Lírio VS, Dias CSC, Araújo ES, Braga AMS, Neves DVDA, Oliveira VMR and Jonke LAC (2001) Qualidade microscópica de chás: comparação com parâmetros legais. *Higiene Alimentar* 15(82).

Loureiro DC and Vieira EM (2004) Aborto: conhecimento e opinião de médicos dos serviços de emergência de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, sobre aspectos éticos e legais. *Cad Saúde Pública* 20(3):679-688.

Madyastha KM and Raj CP (1994) Effects of menthofuran, a monoterpene furan on rat liver microsomal enzymes, in vivo. *Toxicology* 89(2):119-125.

- Maier W, Gänsicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B and Urzúa FR (1999) Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affective Dis* 53:241-252.
- Marques LC and Petrovick PR (2004) Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 327-370.
- Martindale (1982) *The Extra Pharmacopeia*. 28 ed. London, Pharmaceutical. 2025 pp.
- Martinez-Frias ML, Salvador J and Rodriguez-Pinilla E (1989) Valproate and spina bífida. *Lancet* 1:1392-1393.
- Martins ER, Castro DM, Castellani DC and Dias JE (1994) *Plantas medicinais*. Viçosa:UFV – Imprensa Universitária.
- Mastroiacovo P, Bertollini R, Morandini S and Segni G (1983) Maternal epilepsy, valproate exposure and birth defects. *Lancet* 2:1499.
- McElhatton PR (1999) Principles of teratogenicity. *Current Obstetrics & Gynaecology* 9:163-169.
- Melo JG, Nascimento VT, Amorim ELC, Andrade Lima CS and Albuquerque UP (2004) Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). *Rev Bras Farmacogn* 14(2):111-120.
- Mengue SS, Mentz LA and Schenkel EP (2001) Uso de plantas medicinais na gravidez. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Schüler-Faccini L. (org.) *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, pp. 423-450.

- Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB and Schmidt MI (1998) Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception* 57:93-97.
- Mengue SS, Schenkel EP, Mentz LA and Schmitd MI (1997) Especies vegetales utilizadas por embarazadas com el objeto de provocar la menstruación (encuesta a 6109 mujeres em siete ciudades de Brasil). *Acta Farm Bonarense* 16(4):251-258.
- Mengue SS, Schenkel EP, Schmidt MI and Duncan BB (2004) Fatores associados ao uso de medicamentos durante a gestação em seis cidades brasileiras. *Cad Saúde Pública* 20(6):1602-1608.
- Mentz LA and Schenkel EP (1989) Plantas medicinais: a coerência e a confiabilidade das indicações terapêuticas. *Cad Farm* 5(1/2):73-92.
- Misago C (1994) Preventing unsafe abortion and limiting its consequences: what can be done? *Kangaroo* 3(2):172-177.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992) Proteins with abortifacient, ribosome-inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-AIDS activies from Cucurbitaceae plants. *Gen Pharmacol* 23:579-590.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1992a) Two proteins with ribosome-inactivating, cytotoxic and abortifacient activities from seeds of *Luffa cylindrica* Roem. (Cucurbitaceae). *Biochim Int* 27:197-207.
- Ngai TB, Chan WY and Yeung HW (1993) The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (Cucurbitaceae). *Gen Pharmacol* 24(3):655-658.

- Noll IB (1984) *Dorstenia brasiliensis* Lam., isolamento, identificação e doseamento de furanocumarinas. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFRGS.
- Nordeng H and Havnen GC (2005) Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:26-33.
- Nortier JL, Martinez MCM, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramovicz D, Vereerstraeten P and Vanherweghem JL (2000) Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 342(23):1686-1692.
- Norton SA and Ruze P (1997) Kava dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 31:89-97.
- Oakley GPJ (1986) Frequency of human congenital malformations. *Clin Perinatol* 13(3):545-554.
- Opitz JM (2000) Heterogeneity and minor anomalies. *Am J Med Genet* 92:373-5.
- Organização Mundial da Saúde (1999) Abortion in the developing world. Disponível em: <http://www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-28.html> (17 Feb 2002).
- Petrovick PR, Marques LC and De Paula IC (1999) New rules for phytopharmaceutical drug regulation in Brazil. *J Ethnopharmacol* 66:51-55.
- Pinn G and Pallet L (2002) Herbal medicine in pregnancy. *Complement Ther in Nurs Midwifery* 8:77-80.
- Pittler MH and Ernst E (2000) Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 20(1):84-89.

- Prakash AO, Saxena V, Shukla S, Tewari RK, Mathur S, Gupta A, Sharma S and Mathur R (1985) Anti-implantation activity of some indigenous plants in rats. *Acta Eur Fertil* 16(6):441-448.
- Rayburn W, Christensen HD and Gonzalez C (2000) Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (*Hypericum*) on neurobehaviour of developing mice. *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1225-1231.
- Rayburn W, Gonzalez C, Christensen HD and Stewart JD (2001a) Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *Am J Obstet Gynecol* 184(2):191-195.
- Rayburn W, Gonzalez C, Christensen HD, Harkins TL and Kupiec TC (2001b) Impact of hypericum (St.-Jonn's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol* 23:629-637.
- Reis SR, Mariot A and Steenbock W (2004) Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 45-74.
- Ritter MR, Sobierajski GR, Schenkel EP and Mentz LA (2002) Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 12(2):51-62.
- Robbers JE and Tyler VE (1999) *Tyler's Herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals*. New York:Haworth Herbal.
- Robert E (1992) Handling surveillance types of data on birth defects and exposures during pregnancy. *Reprod Toxicol* 6:205-209.
- Robert E and Gibaud P (1982) Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 2:937.

- Robert E, Lofkvist E and Manguiere F (1984) Valproate and spina bifida. *Lancet* 2:1392.
- Robineau L (1989) Towards a Caribbean Pharmacopoeia. DO: ENDA-CARIBE, UNAH, Santo Domingo, 474 pp.
- Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, Mckeown RE, Cowen DJ and Decoufle P (2000) Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am J Epidemiol* 151:602-13.
- Russmann S, Lauterburg BH and Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 135:68-69.
- Rutledge JC (1997) Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. *Mutation Res* 396:113-127.
- Savastano MAP and Di Stasi (1996) Folclore: conceitos e mitologia. In: Di Stasi LC (org) *Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar.* ed. UNESP, São Paulo, pp 37-45.
- Schardein JL (2000a) Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In: *Chemically Induced Birth Defects* (Shardein JL, ed), 3<sup>rd</sup> Rev & ex, Marcel Dekker Inc., New York, pp: 1-67.
- Schardein JL (2000b) Chemical exposure in pregnancy. In: *Chemically Induced Birth Defects* (Shardein JL, ed), 3<sup>rd</sup> Rev & ex, Marcel Dekker Inc., New York, pp: 797-819.
- Schenkel EP, Gosmann G and Petrovick PR (2004a) Produtos de origem natural e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 371-400.

- Schenkel EP, Gosmann G and Petrovick PR (2004b) Plantas tóxicas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 959-993.
- Schenkel EP, Simões CMO, Mengue SS, Mentz LA, Irgang BE and Stehmann JR (1985) O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. *Cad Farm* 1(2):65-72.
- Schüler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV and Peres RM (2002) Evaluation of potential teratogens in brazilians population. *Ciênc Saúde Coletiva* 7(1):65-71.
- Schulz V (2001) Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of hypericum preparations. *Phytomedicine* 8(2):152-160.
- Schvartsman S (1992) Plantas venenosas e animais peçonhentos. 2 ed. Sarvier, São Paulo, 288 pp.
- SES/DAS-RS (2002) Secretaria da Saúde/Departamento de Ações em Saúde. Principais causas da mortalidade no Rio Grande do Sul – Estatísticas em saúde. <http://www.saude.rs.gov.br/causasm.doc> (09 Mar 2005).
- Shaw GM, Carmichael SL and Nelson V (2002) Congenital malformations in offspring of Vietnamese women in California, 1985-97. *Teratology* 65:121-124.
- Shaw GM, Selvin S, Carmichael SL, Schaffer DM, Nelson V and Neri E (2001) Assessing combined chemical exposures as risk for neural tube defects. *Reprod Toxicol* 15:631-635.
- Silva MV and Ritter (2002) Plantas medicinais e tóxicas da Reserva Biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Iheringia, Sér Bot* 57(1):61-73.



- Simões CMO and Spitzer V (2004) Óleos voláteis. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5th ed. ed. Universidade/UFRGS and ed. Da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, pp 467-495.
- Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE and Stehmann JR (1998) Plantas da Medicina popular do Rio Grande do Sul. 5ª Edição, Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 174 pp.
- SINITOX (2002) Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística anual dos casos de intoxicações e envenenamentos. <http://www.fiocruz.br/sinitox> (02 Mai 2005).
- Soejarto DD (1996) Biodiversity prospecting and benefit-sharing: perspectives from the field. J Ethnopharmacol 51:1-15.
- Teucher E and Lindequist U (1994) Biogene Gifte. Stuttgart: Fischer, 681 pp.
- The Alan Guttmacher Institute (1994) Aborto clandestino: uma realidade latino-americana. New York: The Alan Guttmacher Institute.
- Tyler V (1987) The new honest herbal. Stickley, Philadelphia, 254 pp.
- Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, *et al.* (1993) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young woman: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 341(8842):387-391.
- Villegas LF, Fernandez ID, Maldonado H, Torres R, Zavaleta A, Vaisberg AJ and Hammond GB (1997) Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Peru. J Ethnopharmacol 55(3):193-200.

- Volz HP and Kieser M (1997) Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders – a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 30(1):1-5.
- Wada A, Sakaeda T, Takara K, Hirai M, Kimura T, Ohmoto N, Zhou J, Nakamura T, Kobayashi H, Okamura N, Yagami T and Okumura K (2002) Effects of St John's wort and hypericin on cytotoxicity of anticancer drugs. *Drug Metab Pharmacokin* 17(5):467-474.
- Webster WS (1998) Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 58:13-23.
- Webster WS and Freeman JAD (2001) Is this drug safe in pregnancy? *Reprod Toxicol* 15:619-629.
- Wells PG, Kim PM, Laposa RR, Nicol CJ, Parman T and Winn LM (1997) Oxidative damage in chemical teratogenesis. *Mutation Res* 396:65-78.
- Welsh F (1992) In vitro approaches to elucidation of mechanisms of chemical teratogenesis. *Teratology* 46:3-14.
- Weniger B and Robineau L (1988) Elementos para una farmacopea Caribeña. ENDA-CARIBE, MINSAP, Cuba, 318 pp.
- WHO (1993) Guidelines for the development of national programmes for monitoring birth defects. World Health Organization. Hereditary Diseases Programme, International Centre of Birth Defects of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), Rome Italy.
- Wilson JG (1977) Current status of teratology. In: Wilson JG, Fraser FC. *The handbook of teratology*. New York: Plenum Press.

Zaroni M, Pontarolo R, Abrahão WSM, Fávero MLD, Correa Júnior C and Stremel DP  
(2004) Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do  
Paraná. Rev Bras Farmacogn 14(1):29-39.

# **Anexo 1**

---

## 1. FORMULÁRIO DE ENTREVISTAS

### PARTE 1

#### Dados maternos

Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

REGISTRO \_\_\_\_\_

Nome RN de: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Data nascim.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ DUM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade gestacional quando reconheceu a gravidez: \_\_\_\_\_

Data do teste positivo p/ gravidez: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. IG DUM:	Sem:		
2. IG ECO:	Sem:		
3. Procedência (Cidade/Hospital):			
4. <b>Escolaridade:</b>	1) Analfabeto		
	2) Alfabetizado		
	3) Primário incompleto		
	4) Primário completo		
	5) Secundário incompleto		
	6) Secundário completo		
	7) Universitário incompleto		
	8) Universitário completo		
5. <b>Ocupação:</b>			
6. Estado Civil:	Casada (mora junto)		Solteira
7. Idade na gestação:	Anos		
8. <b>Antecedentes obstétricos:</b>	Gestação		
	NV	NM	AE AP
9. <b>Dificuldade para engravidar:</b>	Sim (especifique)		Não
10. Usou método anticoncepcional?	Sim		
	Pílula?		
	DIU?		
	Camisinha?		
	Diafragma?		
	Tabela?		
11. Usou alguma coisa para descer a Menstruação?	Sim (especifique)		Não
12. Teve algum desejo durante a gravidez?	Sim; Quais?		Não
13. Gestação planejada?	Sim		Não
14. Gestação desejada?	Sim		Não
15. <b>Consangüinidade:</b>	Sim		Não
16. <b>Antecedentes de malformações:</b>	Sim		Não
17. <b>Doença crônica:</b>	Sim (especifique)		Não
18. Complicações da gestação (inclui inf agudas):	Sim (especifique)		Não
19. Pré-natal:	Não	Sim	Consultas:
	Local:		Médico:
20. <b>Fumo:</b>	Sim (especifique)		Não
21. <b>Álcool:</b>	Sim (especifique)		Não
22. <b>Drogas:</b>	Sim (especifique)		Não

2. FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS E REMÉDIOS CASEIROS (chás, ervas, etc)

**23. A Sra. utilizou algum tipo de tratamento (remédio ou não) durante a gravidez?**

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

**ALGUMA OUTRA COISA IMPORTANTE?**

O quê?

---



---



---



---

24. Quando a Sra. tinha algum dos problemas abaixo, durante a gestação, o que a Sra. fazia para:

<b>MOTIVO</b>	<b>SIM/NÃO</b>	<b>ESPECIFICAÇÃO</b>	<b>PERÍODO DE EXPOSIÇÃO</b>	<b>PRESCRITO POR</b>
Dor de cabeça?				
Cólicas?				
Enjôo?				
Nervosismo/stress?				
Tonturas?				
Para dormir melhor?				
Insônia?				
Dores nos seios?				
Infecção urinária?				
Tosse?				
Falta de ar?				
Gripe?				
Vômitos?				
Azia?				
Diarréia?				
Constipação? Prisão de ventre				
Dor abdominal?				
Secreção vaginal?				
Para criar mais leite?				
Dor nas costas?				
Inchaços nas pernas?				
Vitaminas?				
Controle de peso?				
Fraqueza?				
Febre?				
Suplemento nutricional? (Fortificante)				
Outro problema?				

25. A Sra. lembra ter utilizado algum dos tipos de calmante durante a gestação, como por exemplo:

<b>ERVAS / MEDICAMENTO</b>	<b>SIM/NÃO</b>
Estévia	
Kava-kava	
Erva de São João (Hypericum)	
Lavândula	
Melissa (erva-cidreira)	
Passiflora (maracujá)	
Valeriana	
Camomila	

26. A seguir listaremos alguns tipos de ervas e medicamentos que às vezes são utilizados para descer a menstruação. A Sra. fez uso de alguma deles?

ERVAS / MEDICAMENTO	SIM/NÃO	ERVAS / MEDICAMENTO	SIM/NÃO
Agoniada		Flor-da-boa-noite	
Algodoeiro		Hortelã	
Aroeira		Infalivina	
Arruda		Ipê	
Artemísia		Jatrofa	
Babosa		Jequitiri	
Boldo		Laminaria	
Buchinha-do-norte		Losna	
Canela		Louro	
Capim-santo(cidreira)		Melão-de-são-caetano	
Carapanaúba		Pariparoba	
Carapiá		Pinhão-de-purga	
Carrapicho		Pipi	
Carrapicho-rasteiro		Poejo	
Catinga-de-mulata		Primavera	
Cavalinha		Quebra-pedra	
Chá de Quinino		Sálvia	
Cinamomo		Sene	
Cipó-jarrinha		Outras	
Comigo-ninguém-pode		Cytotec	
Confrei		Ginecoside	
Corama		Quinino	
Erva-de-bicho		Normomensil	
Erva-de-bugre		Metotrexate	
Erva-de-santa-maria		Ergotamina	
Feto-macho		Outras	

## PARTE 2

### Dados da criança

1. Informações sobre o recém-nascido:

Nome da criança: \_\_\_\_\_

Data nascim.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: M( ) F( ) I( )

Medidas do nascimento:

Peso \_\_\_\_\_ gramas

Estatuta \_\_\_\_\_ cm

Perímetro cefálico \_\_\_\_\_ cm

Malformações/Complicações Neonatais/Observações: \_\_\_\_\_

2. Informações sobre o nascimento:

a) Normal    b) Induzido:    c) Forceps    d) Simples    e) Gemelar

f) Cesariana – motivo: \_\_\_\_\_

Idade gestacional \_\_\_\_\_ semanas

Complicações: \_\_\_\_\_



## TERMO DE CONSENTIMENTO

Prezada paciente:

Este projeto de pesquisa tem como objetivo caracterizar uma amostra de mulheres quanto ao uso fitoterápicos durante a gravidez. Para tanto, serão realizadas perguntas sobre o desenvolvimento de sua gestação e de dados pessoais através do preenchimento de uma ficha. Além disto, dados sobre o seu bebê, como peso, sexo, condições de nascimento e presença de malformações congênitas serão registrados. Estes dados serão utilizados em estudos epidemiológicos posteriores.

Qualquer esclarecimento com relação às informações colhidas pode e deve ser solicitado aos pesquisadores.

É dada a liberdade da senhora não participar ou desistir desse estudo. Caso decida participar, por favor assine este documento. As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo absoluto, sendo utilizados apenas de forma anônima, em publicação científica especializada.

---

Nome e assinatura da paciente

---

Nome e assinatura do entrevistador

---

Nome e assinatura do orientador

Local e data: \_\_\_\_\_

Pesquisadores responsáveis:

Lavínia Schüller-Faccini

Viviane Ribeiro Campesato

Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Departamento de Genética / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fones: 51 3316-6727 / 3316-8008 Fax: 51 3316-8010

e-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

## **Anexo 2**

---

RESIDÊNCIA=rua \_\_\_\_\_ bairro: \_\_\_\_\_  
 telefone: \_\_\_\_\_ Município:  este  outro= \_\_\_\_\_

HOSPITAL DIA MÊS ANO

Malformado  Controle seguinte  Controle não seguinte DE

**MALFORMAÇÕES**

Nº Pront. | \_\_\_\_\_ | Dr. | \_\_\_\_\_ |

PESO  $\frac{1}{2}$  | \_ | \_ | \_ | \_ | g GESTA | \_ | \_ |

PIG  AIG  GIG IDADE GESTAC | \_ | \_ | semanas

NASCIDO  vivo  morto  aborto  
 SEXO  masc  femin  intersexo  
 ALTA  vivo  morto  sem alta Idade | \_ | \_ | dias  
 APRESEN  cefal  podal  outra  
 PARTO  espon  vacuum  forc  cesárea  
 GEMELAR  não  sim: | \_ |

**EVIDÊNCIAS** **IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO**

Clínica ORDEM  1º  2º  outra  
 Radiológica NASCIDO  vivo  morto ou AE  
 Cirúrgica ALTA  vivo  morto  NE  
 Autópsia SEXO  masc  femi  NE  
 US.Pré-natal APRES  cefal  podal  outra  
 US.Pós-natal PARTO  esp  vac  forc cesar  
 Ecocardio  
 Citogenet PESO= | \_ | \_ | \_ |

**IDADE DE DIAGNÓSTICO** **DEIXE EM BRANCO**

PRÉ-NATAL  NATAL (1º dia) 1  4  SR     
 PÓS-NATAL: | \_ | \_ | 2  A  SM     
 Marcar: (Dias) (Meses) (Anos) 3  F  SO

CONSULTAS PRÉ-NATAIS  Não  Sim

ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia   m<sup>º</sup>s   ano

NÚMERO | \_ | \_ | De: \_\_\_\_\_ a: \_\_\_\_\_ semanas  
 LUGAR  Aqui  Outro: \_\_\_\_\_  
 US  Não  Sim Data 1ª US | \_ | / | \_ | / | \_ | Nº total de US: \_\_\_\_\_  
 OUTROS (Especificar): \_\_\_\_\_  
 RESULTADOS: \_\_\_\_\_

PLACENTA : PESO | \_ | \_ | \_ | \_ | An: \_\_\_\_\_

**GRUPOS SANGÜÍNEOS** **CORDÃO** Nº

	0+	0-	A+	A-	B+	B-	AB+	AB-		cm.Compr.	_____
RN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vasos	_____
Mãe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Circulares	_____
Pai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nós	_____

DEIXE EM BRANCO SF  Não  Sim

ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ	NÃO	SIM	ESPECIFICAÇÕES	P R É	TRIMESTRE		
					1	2	3
IMUNIZAÇÕES							
SINAIS E SINTOMAS							
DOENÇAS AGUDAS			1				
			2				
DOENÇAS CRÔNICAS							
FATORES FÍSICOS							
MEDICAMENTOS			1				
			2				
			3				
			4				
METRORRAGIA							
FUMA			Nº médio de cigarros diários				
BEBE			SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> freqüentemente				
			ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim				
DROGA: cocaína, etc					//	//	//

Gestação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Produto NV NM AE															
Sexo M F I															
Dia de nascimento															
Mês de nascimento															
Ano de nascimento															

SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI?  
 SIM  NÃO= Especifique com ▼ no quadro

DATA DE INÍCIO DE CONVIVÊNCIA  
 dia/mês/ano / / /

CONCEBE FÁCIL  SIM  NÃO=  
 FEZ ESTUDOS  FEZ TRATAMENTOS

**ESCOLARIDADE** **OCUPAÇÃO**

Idade	Sobrenome	Lugar de Nascimento			País Nas.	
		Localidade	Estado	País	Avós	Avós
MÃE						
PAI						

MÃE PAI	MÃE PAI
NÃO:Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NÃO:Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Prim.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ope.não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Prim.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ope.qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Secund.Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ope.independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Secund.Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Univ.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Univ.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

MALFORMADOS NA FAMÍLIA  SIM  NÃO CONSANGUINIDADE PARENTAL  SIM  NÃO

**ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE**  
 Trabalha fora?  não  sim: Especificar=

**ANTEPASSADOS**

Europeus latinos  Turcos  
 Europ. não latinos  Negros  
 Judeus  Orientais  
 Nativos  Outros

\*

## **Anexo 3**

---



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**

**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

**RESOLUÇÃO**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 02-196

**Versão do Projeto:** 16/05/2002

**Versão do TCLE:** 16/05/2002

**Pesquisadores:**

LAVINIA SCHULER

VIVIANE RIBEIRO CAMPESATO

JULIO CESAR LOGUERCIO LEITE

VALERIA WELLAUSEN FLECK

ELISABETH CARDOSO PEREIRA

PAULA VIANA NUNES

**Título:** USO DE PLANTAS MEDICINIAIS DURANTE A GRAVIDEZ E RISCO PARA MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 06 de junho de 2002.

  
Profa. Themis Reverbél da Silveira  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

## **Anexo 4**

---

Anexo 4 - Relação dos casos de bebês malformados de mães que consumiram chás com suposta atividade abortiva ou suspeita de risco para a gestação.

Caso n°	Cidade	Idade materna (Anos)	Chás consumidos				Data de nascimento do bebê	Sexo	Peso (g)	Descrição da malformação	
3	Porto Alegre	23	Hortelã	Quebra-pedra			4/4/2002	Feminino	2000	Gastrosquise	
7	Porto Alegre	34	Poejo				12/4/2002	Masculino	3075	Hipospádia	
13	Porto Alegre	19	Canela				7/5/2002	Feminino	2795	Lábio leporino	
19	Porto Alegre	21	Buchinha do norte				15/5/2002	Masculino	3570	Polidactilia	
23	Porto Alegre	18	Poejo				28/6/2002	Feminino	2835	Malformação de vias urinárias	
29	Porto Alegre	32	Boldo				11/5/2002	Feminino	2300	Genitália ambígua	
31	Porto Alegre	18	Poejo				17/5/2002	Masculino	740	Onfalocele	
33	Porto Alegre	41	Boldo				26/5/2002	Feminino	3880	Malformação de orelha	
37	Porto Alegre	27	Sálvia				25/5/2002	Feminino	2880	Sopro sistólico	
39	Porto Alegre	18	Sene				21/5/2002	Feminino	2450	Arqueamento de ossos longos	
41	Porto Alegre	27	Boldo	Quebra-pedra			4/7/2002	Masculino	3315	Hipertelorismo	
45	Porto Alegre	18	Poejo				16/7/2002	Feminino	3550	Ânus anteriorizado	
47	Porto Alegre	30	Boldo	Sene			26/7/2002	Masculino	2295	Malformação de mão	
53	Porto Alegre	28	Capim-cidreira				3/4/2002	Masculino	3800	Dilatação da pelve renal	
59	Porto Alegre	19	Boldo				23/4/2002	Masculino	3770	Polidactilia	
65	Porto Alegre	21	Capim-cidreira	Hortelã			21/5/2002	Masculino	3890	Fenda palatina	
67	Porto Alegre	22	Boldo	Capim-cidreira	Erva-de-bugre	Hortelã	Quebra-pedra	27/5/2002	Masculino	2580	Meningomielocele
71	Porto Alegre	32	Canela	Capim-cidreira	Sene			11/6/2002	Masculino	3440	Malformação de orelha
73	Porto Alegre	32	Poejo					11/7/2002	Masculino	3025	Polidactilia
77	Porto Alegre	20	Boldo	Capim-cidreira				13/6/2002	Masculino	4440	Meningocele
79	Porto Alegre	25	Poejo					24/8/2002	Masculino	3565	Sindactilia
83	Porto Alegre	23	Boldo	Canela	Hortelã	Quebra-pedra		3/4/2002	Indefinido	985	Malformações múltiplas
87	Porto Alegre	30	Canela	Capim-cidreira	Hortelã			8/7/2002	Feminino	2920	Polegar digitalizado e polidactilia
91	Porto Alegre	21	Boldo					7/8/2002	Masculino	555	Hipospádia
97	Porto Alegre	39	Boldo					14/8/2002	Masculino	3600	Polidactilia
99	Porto Alegre	27	Canela					10/8/2002	Feminino	2870	Polidactilia
109	Porto Alegre	27	Boldo					20/5/2002	Masculino	4730	Hidrocefalia
113	Porto Alegre	24	Hortelã					20/6/2002	Masculino	3230	Encefalocele
117	Porto Alegre	33	Boldo	Losna				12/7/2002	Masculino	2000	Xifópagos
119	Porto Alegre	33	Boldo	Losna				12/7/2002	Masculino	2000	Xifópagos
123	Porto Alegre	20	Capim-cidreira	Hortelã				30/7/2002	Masculino	3190	Epispádia
143	Porto Alegre	24	Boldo					12/12/2002	Feminino	1250	Malformação do braço direito
147	Porto Alegre	31	Quebra-pedra					18/1/2003	Feminino	3170	Polidactilia
151	Porto Alegre	22	Poejo					1/8/2002	Feminino	2930	Lábio leporino
157	Porto Alegre	34	Boldo	Capim-cidreira	Hortelã			17/9/2002	Masculino	2110	Malformações múltiplas
159	Porto Alegre	18	Poejo					19/10/2002	Masculino	3685	Hidrocefalia
161	Porto Alegre	23	Capim-cidreira					12/10/2002	Masculino	3445	Displasias esqueléticas
165	Porto Alegre	24	Canela					1/9/2002	Masculino	3160	Malformação craniana
167	Porto Alegre	22	Losna					21/8/2002	Masculino	2950	Hipospádia
169	Porto Alegre	29	Canela					21/8/2002	Masculino	3215	Meningomielocele
175	Porto Alegre	27	Arruda	Canela				1/12/2002	Masculino	800	Anencefalia
177	Porto Alegre	20	Capim-cidreira					1/10/2002	Masculino	3500	Hipospádia
179	Porto Alegre	36	Boldo	Erva-de-bugre	Hortelã			5/1/2003	Feminino	3405	Fenda palatina
181	Porto Alegre	29	Boldo	Sene				24/1/2003	Masculino	3470	Hipospádia

Caso nº	Cidade	Idade materna (Anos)	Chás consumidos				Data de nascimento do bebê	Sexo	Peso (g)	Descrição da malformação	
183	Porto Alegre	31	Boldo					7/11/2002	Feminino	3645	Polidactilia
187	Porto Alegre	21	Buchinha do norte	Canela	Hortelã			22/1/2003	Masculino	2870	Polidactilia
205	Porto Alegre	42	Arruda	Babosa	Capim-cidreira	Pariparoba		2/11/2003	Feminino	2565	Polidactilia
219	Porto Alegre	18	Canela	Poejo				18/11/2002	Feminino	2850	Polidactilia
227	Porto Alegre	29	Quebra-pedra					19/1/2003	Masculino	3560	hipospádia
229	Porto Alegre	27	Boldo	Canela	Capim-cidreira	Hortelã		27/1/2003	Feminino	2380	Macrocefalia
233	Porto Alegre	24	Hortelã					14/2/2003	Masculino	2990	Hipospádia
237	Porto Alegre	22	Sálvia					19/12/2002	Indefinido	1940	Genitália ambígua
241	Porto Alegre	24	Hortelã					21/12/2002	Masculino	2070	Anencefalia
243	Porto Alegre	21	Capim-cidreira	Hortelã				1/7/2003	Masculino	2770	Meningomielocele
245	Porto Alegre	16	Hortelã					16/7/2002	Feminino	2985	Polidactilia
251	Porto Alegre	28	Capim-cidreira					26/11/2002	Feminino	3315	Polimalformado
255	Porto Alegre	29	Canela					11/12/2002	Masculino	3810	Malformação de orelha
259	Porto Alegre	27	Capim-cidreira					25/2/2003	Feminino	2755	Espinha bifida
263	Porto Alegre	22	Capim-cidreira	Sálvia				1/3/2003	Feminino	2020	Lábio leporino e fenda palatina
265	Porto Alegre	23	Canela					11/3/2003	Feminino	2370	Lábio leporino e fenda palatina
271	Porto Alegre	44	Capim-cidreira	Poejo				27/3/2003	Feminino	4170	Encefalocele
273	Porto Alegre	33	Losna					29/3/2003	Feminino	2290	Anencefalia
283	Porto Alegre	18	Capim-cidreira					18/4/2003	Feminino	3080	Hidrocefalia
291	Porto Alegre	21	Buchinha do norte					15/5/2003	Masculino	2250	Hidrocefalia
297	Porto Alegre	22	Capim-cidreira	Sene				24/5/2003	Masculino	3740	Ânus imperfurado
303	Porto Alegre	23	Boldo					5/6/2003	Masculino	3345	Hipospádia
305	Porto Alegre	33	Canela					8/6/2003	Feminino	3170	Polidactilia
307	Porto Alegre	31	Boldo					10/6/2003	Feminino	2880	Hidrocefalia
311	Porto Alegre	24	Aroeira					18/6/2003	Feminino	2055	Polimalformado
315	Porto Alegre	39	Babosa	Boldo	Capim-cidreira	Hortelã		11/7/2003	Masculino	2160	Aquiria
319	Porto Alegre	23	Hortelã	Poejo				24/7/2003	Masculino	3315	Redução de membros
323	Porto Alegre	17	Catinga-de-mulata					11/3/2003	Feminino	2220	Meningomielocele
325	Porto Alegre	24	Confrei					26/3/2003	Feminino	3180	Sopro sistólico
327	Porto Alegre	18	Buchinha do norte					26/4/2003	Feminino	3240	Lábio leporino
331	Porto Alegre	20	Boldo					16/5/2003	Masculino	4290	Polidactilia
333	Porto Alegre	25	Capim-cidreira					4/7/2003	Feminino	3180	Lábio leporino e fenda palatina
335	Pelotas	30	Confrei					18/2/2003	Feminino	2675	Hidrocefalia
347	Pelotas	21	Canela	Louro				2/3/2003	Masculino	3250	Meningomielocele
349	Pelotas	37	Boldo					31/3/2003	Feminino	1300	Malformação crânio-encefálica
373	Pelotas	29	Capim-cidreira					27/6/2003	Feminino	2760	Polidactilia
377	Pelotas	28	Sene					30/6/2003	Masculino	3560	Polidactilia
379	Porto Alegre	38	Capim-cidreira	Hortelã	Poejo			31/7/2003	Masculino	3060	Hipospádia
381	Porto Alegre	23	Boldo					31/7/2003	Masculino	2450	Polimalformado
383	Porto Alegre	14	Arruda	Canela	Catinga-de-mulata	Pariparoba	Primavera	1/8/2003	Indefinido	1365	Genitália ambígua
393	Porto Alegre	31	Hortelã	Poejo				2/8/2003	Masculino	3410	Rim displásico e ectasia
409	Porto Alegre	20	Capim-cidreira					17/9/2002	Masculino	2610	Hipospádia
415	Porto Alegre	23	Capim-cidreira	Poejo				29/3/2003	Feminino	4010	Sindactilia
417	Porto Alegre	28	Poejo					28/4/2003	Masculino	4340	Assimetria de face
425	Porto Alegre	26	Canela					10/6/2003	Masculino	2640	Fenda palatina
439	Porto Alegre	19	Boldo					26/8/2003	Masculino	3570	Lábio leporino e fenda palatina



Caso nº	Cidade	Idade materna (Anos)	Chás consumidos					Data de nascimento do bebê	Sexo	Peso (g)	Descrição da malformação
461	Porto Alegre	18	Capim-cidreira					17/8/2003	Masculino	2600	Polidactilia
463	Porto Alegre	19	Boldo	Capim-cidreira	Hortelã	Quebra-pedra	Sálvia	19/8/2003	Feminino	1920	Gastrosquise
469	Porto Alegre	38	Capim-cidreira					5/9/2003	Feminino	2755	Pé torto
475	Pelotas	35	Boldo					13/7/2003	Masculino	3060	Polimalformado
487	Pelotas	14	Poejo					26/8/2003	Masculino	3390	Meningomielocele
499	Porto Alegre	34	Quebra-pedra					30/8/2003	Masculino	3740	Lábio leporino e fenda palatina
505	Porto Alegre	30	Sene					18/9/2003	Feminino	2880	Meningomielocele
507	Porto Alegre	27	Capim-cidreira	Pariparoba				20/9/2003	Feminino	3105	Hipertelorismo
519	Porto Alegre	28	Boldo	Hortelã	Louro			2/10/2003	Feminino	3700	Pé torto
529	Porto Alegre	21	Capim-cidreira					6/11/2003	Masculino	2355	Artrogripose severa, micrognatia e micropênis
531	Porto Alegre	36	Carrapicho-rasteiro					8/11/2003	Masculino	940	Hérnia diafragmática
535	Porto Alegre	24	Boldo					20/11/2003	Masculino	1710	Micropênis
537	Porto Alegre	33	Hortelã					27/11/2003	Masculino	3300	Pé torto
543	Porto Alegre	24	Capim-cidreira					28/11/2003	Masculino	3720	Polidactilia
553	Porto Alegre	21	Arruda	Buchinha do norte				23/12/2003	Masculino	3770	Pé torto e nevo
555	Porto Alegre	33	Quebra-pedra					23/12/2003	Masculino	3590	Cardiopatia congênita
557	Porto Alegre	40	Arruda	Buchinha do norte	Canela	Pariparoba		24/12/2003	Feminino	1640	Polimalformado
559	Porto Alegre	42	Capim-cidreira					26/12/2003	Feminino	3270	Polimalformado
587	Porto Alegre	21	Boldo	Poejo				9/11/2002	Feminino	2950	Pescoço curto e prega cutâneo-occipital
593	Porto Alegre	23	Capim-cidreira	Losna	Poejo			2/9/2003	Feminino	2575	Hidrocefalia
595	Porto Alegre	39	Boldo	Losna				15/9/2003	Feminino	690	Polimalformado
611	Porto Alegre	18	Hortelã					20/12/2003	Masculino	2720	Sindactilia
615	Porto Alegre	33	Boldo					31/12/2003	Feminino	575	Polimalformado
617	Porto Alegre	28	Hortelã					1/1/2004	Feminino	3340	Pé torto
619	Porto Alegre	33	Capim-cidreira					11/1/2004	Feminino	3125	Polidactilia
621	Porto Alegre	31	Canela					11/1/2004	Masculino	3505	Sindactilia
623	Porto Alegre	32	Erva-de-bugre	Quebra-pedra				13/1/2004	Feminino	4345	Espinha bífida
625	Porto Alegre	20	Arruda	Capim-cidreira	Sálvia			13/1/2004	Feminino	2865	Hérnia diafragmática
627	Porto Alegre	28	Canela	Hortelã				19/3/2004	Indefinido	3570	Genitália ambígua
637	Porto Alegre	24	Catinga-de-mulata					6/3/2004	Masculino	3200	Cardiopatia congênita
639	Porto Alegre	31	Erva-de-bicho	Hortelã				12/9/2003	Masculino	2740	Polimalformado
641	Porto Alegre	18	Boldo	Canela	Losna			16/9/2003	Masculino	2785	Meningomielocele
649	Porto Alegre	29	Hortelã	Poejo				18/11/2003	Masculino	2495	Redução de membros
655	Porto Alegre	26	Boldo	Hortelã	Quebra-pedra			30/3/2004	Masculino	3380	Polidactilia
663	Porto Alegre	41	Poejo					29/4/2004	Feminino	2055	Ânus imperfurado
665	Porto Alegre	34	Capim-cidreira	Hortelã				30/4/2004	Feminino	3365	ânus anteriorizado/fístula e clitóris proeminente
669	Porto Alegre	28	Cipó-jarrinha	Hortelã				13/2/2004	Masculino	3005	Polimalformado
673	Porto Alegre	26	Capim-cidreira	Hortelã				6/5/2004	Feminino	2575	Lábio leporino
679	Porto Alegre	21	Arruda	Buchinha do norte				24/5/2004	Feminino	3625	Polidactilia
685	Pelotas	29	Babosa					19/3/2004	Masculino	1980	Malformação craniana
693	Pelotas	27	Buchinha do norte					2/4/2004	Masculino	2930	Pé torto, criptorquidia e baixa implantação auricular
701	Porto Alegre	21	Buchinha do norte	Capim-cidreira	Hortelã			17/2/2004	Feminino	2600	Encefalocele
713	Porto Alegre	35	Boldo	Canela	Sálvia			29/3/2004	Masculino	1165	Criptorquidia
715	Porto Alegre	25	Aroeira	Arruda	Boldo	Comigo-ninguém-pode	Erva-de-bugre	28/4/2004	Masculino	1190	Polimalformado
717	Porto Alegre	29	Poejo					4/6/2004	Feminino	2810	Sopro sistólico
727	Porto Alegre	31	Boldo	Sálvia				12/7/2004	Masculino	3250	Criptorquidia

Caso nº	Cidade	Idade materna (Anos)	Chás consumidos				Data de nascimento do bebê	Sexo	Peso (g)	Descrição da malformação
731	Porto Alegre	21	Capim-cidreira				4/8/2004	Masculino	1335	Agenesia renal
733	Porto Alegre	28	Poejo				11/6/2004	Masculino	4890	Ânus imperfurado
743	Porto Alegre	41	Capim-cidreira				11/8/2004	Masculino	2400	Espinha bifida
745	Porto Alegre	30	Capim-cidreira				10/9/2004	Masculino	3020	Pé torto
759	Porto Alegre	16	Boldo	Poejo			11/9/2003	Feminino	2000	Anencefalia
765	Porto Alegre	26	Erva-de-bugre				4/11/2003	Masculino	3420	Hérnia diafragmática
779	Porto Alegre	19	Sene				20/5/2004	Masculino	2345	Hipospádia
781	Porto Alegre	19	Sene				20/5/2004	Masculino	2375	Hipospádia
783	Porto Alegre	17	Boldo	Quebra-pedra			13/8/2004	Masculino	4150	CIV
785	Porto Alegre	34	Capim-cidreira	Hortelã			24/9/2004	Indefinido	3330	Genitália ambígua
787	Porto Alegre	23	Capim-cidreira				15/10/2002	Masculino	3460	Sopro sistólico
791	Porto Alegre	19	Boldo				15/8/2004	Masculino	3200	Polidactilia
811	Porto Alegre	26	Capim-cidreira				30/10/2004	Feminino	3145	Pé torto
819	Porto Alegre	19	Capim-cidreira				24/5/2004	Masculino	3545	Meningomielocoele
821	Porto Alegre	38	Boldo	Capim-cidreira	Hortelã	Poejo	30/5/2004	Masculino	3470	Hipospádia
823	Porto Alegre	18	Poejo				3/8/2004	Feminino	2400	Polidactilia
833	Porto Alegre	17	Canela				13/9/2004	Masculino	2375	Polidactilia
835	Porto Alegre	19	Buchinha do norte	Canela	Pariparoba		27/9/2004	Masculino	2740	Lábio leporino e fenda palatina
837	Porto Alegre	31	Boldo	Capim-cidreira	Hortelã		5/10/2004	Masculino	3670	Polidactilia
839	Porto Alegre	27	Sálvia				18/10/2004	Feminino	2500	Malformação de perna (encurvamento)
841	Porto Alegre	29	Canela	Pariparoba			21/10/2004	Masculino	3280	Pé torto
845	Porto Alegre	27	Boldo				8/11/2004	Masculino	3185	Epispádia
847	Porto Alegre	30	Arruda	Louro	Sene		15/11/2004	Masculino	875	Pernas unidas e pé único
853	Porto Alegre	25	Boldo	Capim-cidreira			23/12/2004	Feminino	2270	Hidrocefalia
885	Porto Alegre	25	Arruda	Canela			22/12/2004	Feminino	2390	Polimalformado
887	Porto Alegre	25	Capim-cidreira	Hortelã			29/12/2004	Feminino	3300	Polidactilia
893	Porto Alegre	15	Boldo				31/12/2004	Masculino	1650	Anencefalia
895	Porto Alegre	23	Sene				13/1/2004	Masculino	2600	Tumor neonatal de supra renal
897	Porto Alegre	21	Canela				27/1/2003	Feminino	1970	Cardiopatía congênita
901	Porto Alegre	23	Boldo	Canela	Capim-cidreira		19/5/2004	Feminino	3120	Polimalformado
907	Porto Alegre	18	Boldo				13/9/2004	Feminino	2930	Rins policísticos
909	Porto Alegre	21	Capim-cidreira				22/12/2004	Masculino	1680	Cardiopatía congênita
915	Porto Alegre	45	Boldo				17/11/2004	Masculino	2630	CIV
917	Porto Alegre	20	Buchinha do norte				3/12/2004	Feminino	3165	Genitália ambígua
919	Porto Alegre	20	Canela				4/12/2004	Masculino	3625	Sopro sistólico
937	Pelotas	27	Capim-cidreira				24/6/2004	Masculino	3390	Hipospádia
945	Pelotas	19	Canela				6/7/2004	Feminino	3200	Focomelia
947	Porto Alegre	20	Capim-cidreira				13/7/2004	Feminino	2010	Polimalformado
949	Porto Alegre	28	Capim-cidreira	Hortelã			14/7/2004	Feminino	2130	Meningomielocoele
951	Porto Alegre	46	Capim-cidreira				6/8/2002	Masculino	3590	Pé torto