

EFEITO TERATOGENICO DE PLANTAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 03/06/2024

Pamela Lais da Silva Oliveira

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/1258181433812766>

Natalício Ramos da Silva

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/8951021105542173>

Lorieli Vasconcelos de Queiroz

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/0590204969936334>

Adeilda da Silva Barbosa

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1704401323234541>

Maria Aparecida Espírito Santo da Silva

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/9381460522783839>

Edivan Lourenço da Silva Júnior

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4267193642953382>

Danielle das Graças de Figueiredo Negromonte

Faculdade Santíssima Trindade – FAST,
Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2566840095955688>

Natan Cordeiro da Silva

Universidade Federal de Pernambuco –
Centro de Biociências – Departamento de
Bioquímica – Recife, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5861102020265570>

Bruno José da Silva Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco –
Centro de Biociências – Departamento de
Bioquímica – Recife, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5524038913919195>

Liciana Gondim Sampaio de Moraes

Faculdade de Medicina do Sertão – FMS,
Arcoverde, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7210520015996562>

Caroline Alves Arcanjo

Faculdade de Medicina do Sertão – FMS,
Arcoverde, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3605198233879422>

Fernanda Miguel de Andrade

Faculdade de Medicina do Sertão – FMS,
Arcoverde, Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8915203118340030>

RESUMO: Durante o período gestacional, a utilização das plantas medicinais é comum uma vez que o uso de uma grande quantidade de fármacos é proibido. No entanto, algumas espécies vegetais apresentam importantes efeitos nocivos ao desenvolvimento embrionário. Nessa revisão foram levantados dados referentes às plantas medicinais utilizadas e seus efeitos negativos durante a gestação. Realizou-se uma busca de artigos nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico, os resumos foram lidos, excluindo-se os estudos que não se enquadraram com a proposta desta revisão. Observou-se que as plantas medicinais possuem efeitos benéficos no tratamento de doenças, porém, alguns constituintes delas prejudicam o desenvolvimento embrionário, expondo o embrião/feto ao aborto, embriotoxicidade e o risco teratogênico. Assim, algumas plantas medicinais são causadoras de danos à gestação, então seu consumo deve ser feito em observação a fim de evitar os prejuízos associados ao seu uso, necessitando também de medidas de educação para alertar a mãe sobre esses riscos.

PALAVRAS-CHAVE: Anomalias congênitas. Plantas medicinais. Embriologia.

TERATOGENIC EFFECT OF PLANTS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: During the gestational period, the use of medicinal plants is common since the use of a large amount of drugs is prohibited. However, some plant species have important harmful effects on embryonic development. In this review, data regarding the medicinal plants used and their negative effects during pregnancy were collected. A search for articles was carried out in the Pubmed and Google Scholar databases, the abstracts were read, excluding studies that did not fit with the proposal of this review. It was observed that medicinal plants have beneficial effects in the treatment of diseases, however, some constituents of them harm embryonic development, exposing the embryo/fetus to abortion, embryotoxicity and teratogenic risk. Thus, some medicinal plants cause damage to pregnancy, so their consumption must be carried out under observation in order to avoid the damage associated with their use, also requiring educational measures to alert the mother about these risks.

KEYWORDS: Congenital anomalies. Medicinal plants. Embryology.

INTRODUÇÃO

As plantas vêm sendo utilizadas com finalidades terapêuticas desde a antiguidade, tendo como objetivos a prevenção, o tratamento e até a cura de muitas patologias (Carvalho *et al.*, 2013; Nunes *et al.*, 2022). Essa prática é bastante difundida no Brasil, surgiu a partir da contribuição de diferentes povos (negros, índios e europeus), e na maioria dos casos a terapia com plantas medicinais é realizada sem orientação médica (Rodrigues *et al.*, 2011). Os avanços científicos permitiram o aumento de pesquisas sobre plantas medicinais, com o intuito de associar sua composição química com seus efeitos terapêuticos, atestando, frequentemente, o uso popular (Cavalcante *et al.*, 2013).

Grande parte da população acredita que produtos advindos de plantas medicinais não apresentam riscos à saúde, sendo utilizadas principalmente na forma de chás e infusões (Sánchez-Yactayo *et al.*, 2020). Nesse contexto se destacam as gestantes, que buscam nesses produtos o alívio de alguns sintomas da gestação, como náuseas, vômitos, constipação, azia etc. (Gorri et al., 2016).

Apesar do crescente interesse mundial em explorar as propriedades biológicas de plantas medicinais, tais pesquisas também evidenciaram efeitos tóxicos que podem ser provocados por seus componentes químicos, além de risco de interações com outros medicamentos (Cabut *et al.*, 2017; Rocha *et al.*, 2021). Os efeitos indesejados podem ser diretos ou indiretos na célula, por interferência no processo mitótico, interações intercelulares, biossíntese enzimática, modulação da expressão gênica, pH celular, equilíbrio osmótico, matriz extracelular, crescimento tecidual e pelo controle da metilação do DNA (Welsch, 1992; Lapa *et al.*, 2007). Estudos associam esses mecanismos a abortos, anormalidades cromossômicas, malformações, reabsorção, interrupção da implantação do conceito, retardo do crescimento intrauterino, deterioração funcional do recém-nascido e morte fetal (McElhatton, 1999; Hsieh *et al.*, 2015; Lima *et al.*, 2019).

É preocupante, pois em muitos casos o uso de produtos naturais por gestantes está relacionado com falta de recursos financeiros para o tratamento adequado na redução dos sintomas decorrentes da gestação (Maia, 2019). Sabe-se que a gestação é um período que exige cuidados especiais, principalmente no primeiro trimestre, pois o embrião/feto se encontra em rápido crescimento, com suas células proliferando e se especializando, sendo dessa forma vulnerável a tais efeitos adversos (Silva, 2014; Bebitoglu, 2020). Percebe-se que o uso indiscriminado de plantas medicinais por gestantes é um problema de saúde pública, pois existem riscos tanto para o embrião/feto como para a gestante, que podem gerar altos custos médicos, além de afetar de forma negativa a qualidade de vida desses indivíduos.

Considerando os aspectos descritos, a alta prevalência do uso de plantas medicinais e os danos que determinadas plantas podem causar durante a gestação, este estudo busca reunir dados relevantes sobre os principais efeitos teratogênicos de plantas durante a gestação descrito na literatura científica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, com caráter exploratório-descritivo, realizado no período de agosto a setembro de 2023. Para isso, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados do PubMed e Google Acadêmico. Foi utilizada para o rastreamento dos artigos a combinação dos seguintes descritores: efeito teratogênico, plantas, malformações congênitas; teratogenic effect, plants, congenital malformations. Foram levados em consideração os seguintes critérios de inclusão: artigos completos disponíveis nos idiomas português e inglês, que comprovam os efeitos teratogênicos de plantas, publicados no período de 2018-2022. O critério de exclusão foi: revisões de literatura.

Após a coleta dos artigos, os títulos e resumos deles foram lidos, aqueles que não atendiam os critérios de inclusão e as repetições foram excluídos. Os artigos selecionados, após a leitura dos títulos e resumos, foram lidos na íntegra, os que não atendiam os critérios de inclusão foram excluídos, e os selecionados tiveram seus resultados analisados e comparados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a busca de artigos para a construção desta revisão, foram encontrados 387 registros, no qual apenas 8 se enquadravam nos critérios de inclusão, porém, 1 tratava-se de uma tese e 2 estavam duplicados, restando então 5 estudos para análise.

Com os avanços da pesquisa científica, muitas espécies vegetais são analisadas para a avaliação do seu potencial nocivo a gestação. No quadro 1 estão listadas algumas dessas espécies e seus efeitos negativos no período gestacional.

Autores/ano	Nome da espécie	Nome popular	Aplicação na medicina popular/ação	Efeitos durante a gestação
Souza <i>et al.</i> , 2018	<i>Poincianella pyramidalis</i>	Catingueira	Anti-inflamatória, diurética, digestiva e expectorante.	Início da gestação: morte embrionária; fetos malformados.
Nogueira <i>et al.</i> , 2022	<i>Mimosa tenuiflora</i>	Jurema preta	Gastrite, úlceras de pele, inflamações.	Múltiplas malformações: palatosquise, hipoplasia do osso mandibular, hipoplasia unilateral do osso incisivo com descontinuidade do lábio superior, microftalmia, escoliose.
Goronski <i>et al.</i> , 2021	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Canela de cheiro; canela da Índia	Anti-inflamatória; antisséptica, digestiva, inflamações da mucosa oral, estímulo a menstruação e indução ao parto.	Perdas embrionárias pós-implantação.
Cassaro <i>et al.</i> , 2022	<i>Peumus boldus</i>	Boldo	Distúrbios gastrointestinais	Ectrodactilia e hepatomegalia.
Nguyen <i>et al.</i> , 2020	<i>Clerodendrum cyrtophyllum Turcz.</i>	Pasta de amendoim	Enxaquecas, hipertensão, febre alta, resfriados, dor de garganta, artrite reumática, enterite, sífilis, icterícia e febre tifoide.	Mortalidade embrionária, redução da taxa de eclosão, malformações como edema do saco vitelino, edema pericárdico, deformação da coluna, corpo mais curto.

Quadro 1. Plantas Medicinais com efeitos teratogênicos, embriotóxicos e abortivos.

Estudos relatam que uma vasta diversidade de plantas comumente utilizadas pela população brasileira, apresentam efeitos negativos ao desenvolvimento embrionário e fetal, destacando-se seu efeito abortivo, embriotóxico e teratogênico (Cassaro *et al.*, 2021). *Poincianella pyramidalis* é uma espécie típica da Caatinga, região semiárida do Brasil, rica em Propriedades farmacológicas como atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*. Foi confirmada a presença de vários metabólitos nas folhas dessa espécie, como, flavonóides, biflavonóides, fenilpropanóides, lupeol, lignina, chalcona e triterpenos, que garantem seu potencial fitoterápico (Guimaraes *et al.*, 2018). Em contrapartida, a popular “catingueira” apresenta potencial nocivo durante o período gestacional, no qual já se observou a morte embrionária e aborto em caprinos.

Apesar de suas propriedades toxicológicas, a *Clerodendrum Cyrtophyllum Turczem*, planta pertencente à família Lamiales, também é utilizada para fins medicinais em diversos países da Ásia como Japão, China, Vietnã, Índia, Tailândia, Coreia, no tratamento de enxaquecas, hipertensão, febre alta, resfriados, dor de garganta, artrite reumática, enterite, sífilis, icterícia, febre tifoide. (Kar *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2013). A mesma, mostrou possuir segundo alguns estudos, propriedade terapêutica antioxidante e anti-inflamatória (Ngyuyen *et al.*, 2020), além de uma atuação anticancerígena evidenciada no estudo de Cheng *et al.*, (2001).

Ademais, em análise realizada com o Extrato etanólico das folhas de *Clerodendrum*, em diferentes concentrações, para investigação da toxicidade do desenvolvimento do mesmo em modelo de embrião de peixe-zebra, seis horas pós fertilização, demonstraram três componentes principais: Acteoside, cirsilineol e cirsilineol-4'-O- γ -D-glucopiranosídeo, que podem contribuir para o desenvolvimento desta toxicidade. A exposição ao EE durante 6-96 horas pós fertilização em doses de 80 a 200 $\mu\text{g/ml}$ aumentou a mortalidade embrionária e reduziu a taxa de eclosão; Malformações como edema do saco vitelíneo, edema pericárdico, deformação de coluna, caudas dobradas, corpo mais curto (comprimento) também foram observadas na exposição com concentrações de 20 e 40 $\mu\text{g/ml}$ até 72 – 120 horas pós fertilização. Assim, o Extrato Etanólico das folhas de *Clerodendrum* configura-se como teratogênico para embriões de peixe-zebra e não deve ser utilizado durante a gestação, uma vez que, os resultados evidenciam possível indução de defeitos ou mortalidade em embriões humanos. (Nguyen *et al.*, 2020).

Em um estudo adicional sobre a utilização de *Doliocarpus dentatus* durante o período gestacional, a espécie foi investigada para avaliar seu impacto no desempenho reprodutivo e realizar testes de teratogenicidade, empregando camundongos como modelo experimental. As taxas de malformações, externas, viscerais, e esqueléticas, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados. Entretanto, dentre as malformações externas observadas, destacaram-se a presença de membros torácicos anômalos, retroversão dos membros posteriores, cauda enrolada e escoliose. Adicionalmente, foram identificadas malformações viscerais, incluindo

hidrocefalia e hidronefrose, enquanto no que se refere às malformações esqueléticas, foram observadas redução na ossificação, ossificação irregular e, em alguns casos, agenesia de falanges e esterno (Ishikawa *et al.*, 2018).

A planta medicinal popularmente conhecida como “canela”, que tem seu nome científico *Cinnamomum verum*, trata-se de uma espécie vegetal bastante utilizada pela população tanto em meios alimentícios para o preparo dos alimentos, nas indústrias, no meio familiar, como também com finalidades terapêuticas (Duarte *et al.*, 2017). Assim também, como estudado por Gorril *et al.* (2016) onde diz que mesmo em meios a tantos benefícios que essa erva possui, ainda assim demonstra a contraindicação em mulheres gestantes. Como encontrado nos estudos de Goronki *et al.* (2021) em que seu efeito embriotóxico pode ser definido também de acordo com sua composição química, considerando que esse vegetal tem substâncias como ácido cinâmico, açúcares, aldeído, benzonato de benzil, cimeno, cineol, elegeno, eugenol, felandreno, furool, linalol, metilacetona, entre outras substâncias que devem ser avaliadas quanto a toxicidade.

A maioria das plantas carece de estudos sérios que garantam a segurança da sua utilização durante o período gestacional, especialmente no primeiro trimestre. Além disso, nem todos os profissionais da saúde estão familiarizados com a aplicação desta alternativa terapêutica, principalmente no caso das gestantes. O uso de plantas medicinais durante a gestação está associado a fins terapêuticos, como acalmar e dores no estômago e seu uso não tem acompanhamento de um profissional, bem como as gestantes não tem conhecimento sobre os riscos oriundos do uso incorreto e indiscriminado de plantas medicinais durante a gestação (Nunes *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O uso indiscriminado das plantas medicinais durante a gestação é de grande risco para a saúde do embrião/feto, expondo o mesmo ao risco de aborto, embriotoxicidade e teratogenicidade, então é importante promover ações de educação voltadas para os alertas a respeito dos impactos negativos do uso dessas espécies por gestantes, o que vai colaborar para a segurança do organismo ainda em desenvolvimento e também para a saúde materna.

REFERÊNCIAS

- BEBITOGLU, B. T. Frequently Used Herbal Teas During Pregnancy - Short Update. *Medeniyet Medical Journal*, v. 35, n. 1, p. 55-61, 2020.
- CABUT, S. et al. Intended and actual use of self-medication and alternative products during pregnancy by French women. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, v. 46, n. 2, p. 167-173, 2017.
- CARVALHO, R. B. F. et al. Composição química e atividade anticolinesterásica de uma fração ativa do extrato de folhas de *Citrus limon* (L.) Burm. *Química Nova*, v. 36, n. 9, p. 1375-1379, 2013.
- CASSARO, L. F. et al. Avaliação da toxicidade da planta medicinal *Peumus boldus* durante o período gestacional de ratas Wistar. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, pág. 60325-60339, 2021.
- CHENG, H. H. et al. Cytotoxic pheophorbide-related compounds from *Clerodendrum calamitosum* and *C. cyrtophyllum*. *Journal of Natural Products*, v. 64, n. 7, p. 915-919, 2001.
- DUARTE, A. F. S. et al. O uso de plantas medicinais durante a gravidez e amamentação. *Visão Acadêmica*, v. 18, n. 4, 2017.
- GORONSKI, F. et al. Perdas fetais induzidas pelo uso do chá de canela em camundongos. In: *Congresso Internacional em Saúde*. 2021.
- GORRIL, L. E. et al. Risco das plantas medicinais na gestação: uma revisão dos dados de acesso livre em língua portuguesa. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 20, n. 1, 2016.
- GUIMARÃES, G. P. et al. Thermoanalytical characterization of herbal drugs from *Poincianella pyramidalis* in different particle sizes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 131, p. 661-670, 2017.
- HSIEH, C. L. et al. The teratogenicity and the action mechanism of gallic acid relating with brain and cervical muscles. *PloS One*, v. 10, n. 6, e0119516, 2015.
- ISHIKAWA, R. B. et al. The safe use of *Doliocarpus dentatus* in the gestational period: Absence of changes in maternal reproductive performance, embryo-fetal development and DNA integrity. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 217, p. 1-6, 2018.
- KAR, P. et al. Antioxidant and pharmaceutical potential of *Clerodendrum L.*: Na overview. *International Journal of Green Pharmacy*, v. 8, n. 4, p. 210-216, 2014.
- Lapa, A. J. et al. *Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais*. In: *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/; Florianópolis: Editora da UFSC, 247-262, 2007.
- LIMA, M. B. et al. Plantas medicinais utilizadas por gestantes em unidades básicas de saúde. *Revista UNIANDRADE*, v. 20, n. 2, p. 91-98, 2019.
- Maia, C. L. A. Benefícios E Malefícios Relacionados Ao Uso Empírico De Plantas Medicinais Por Gestantes: Uma Revisão Da Literatura. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2019.

Mcelhatton, P. R. Principles of Teratogenicity. Current Obstetrics and Gynaecology, v. 9, p. 163-169, 1999.

MOSCA, V. P.; LOIOLA, M. I. B. Uso popular de plantas medicinais no Rio Grande do Norte, nordeste do Brasil. Revista Caatinga, v. 22, n. 4, p. 225-234, 2009.

NGUYEN, T. H. et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of the Ethanol Extract of *Clerodendrum cyrtophyllum* Turcz in Copper Sulfate-Induced Inflammation in Zebrafish. Antioxidants, v. 9, n. 3, p. 192, 2020.

NOGUEIRA, D. B. et al. Congenital Malformations in Sheep – Outbreak Caused by *Mimosa tenuiflora*. Acta Scientiae Veterinariae, v. 50, 2022.

NUNES, J. D. et al. Utilização de plantas medicinais durante a gestação. Revista Fitos, v. 16, n. 1, p. 39-53, 2022.

ROCHA, F. S. et al. Uso de fitoterápicos como alternativa para a diminuição da sintomatologia recorrente na gravidez. Research, Society and Development, v. 10, n. 3, p. e11610313065, 2021.

RODRIGUES, H. G. et al. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 13, n. 3, 2011.

SÁNCHEZ-YACTAYO, M.; VALLEJOS-GAMBOA, J.; ROJAS, J.H. Factores asociados al uso de plantas medicinales en las gestantes, 2019. Revista Peruana de Medicina Integrativa, v. 2, n. 5, p. 61-67, 2020.

SILVA, L.S. Utilização De Plantas Medicinais E Seus Riscos Na Gestação: orientações do enfermeiro quanto ao uso indiscriminado. 28 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

SILVA, M. S. C.; GUEDES, J. P. M. Segurança no uso de plantas medicinais e fitoterápicos durante a gestação. Research, Society and Development, v. 11, n. 7, p. e4611729431-e4611729431, 2022.

SILVA, R. R.; MORAIS, R. C. S. Malformações congênitas mediadas pelos efeitos adversos das substâncias teratogênicas químicas. Research, Society and Development, v. 11, n. 12, p. e148111234178-e148111234178, 2022.

SOUZA, M. F. et al. Abortos, malformações congênitas e falhas reprodutivas espontâneas em caprinos causados na intoxicação pelas folhas da catingueira, *Poincianella pyramidalis* (sin. *Caesalpinia pyramidalis*). Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 1051-1057, 2018.

ZHOU, J. et al. Optimization of Ultrasonic-Assisted Extraction and Radical-Scavenging Capacity of Phenols and Flavonoids from *Clerodendrum cyrtophyllum* Turcz Leaves. PloS One, v. 8, n. 7, pág. e68392, 2013.

WELSCH, F. *In vitro* approaches to the elucidation of mechanisms of chemical teratogenesis. Teratology, v. 46, p. 3-14, 1992.