

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

***Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutor feminino: uma revisão sistemática**

Ana Braga Farret

Porto Alegre

2018

Ana Braga Farret

***Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutor feminino: uma revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado
ao Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dra. Tatiana Montanari
Departamento de Ciências Morfológicas
Instituto de Ciências Básicas da Saúde

Porto Alegre

2018

Este trabalho de conclusão é apresentado na forma de artigo científico
a ser submetido à Revista Brasileira de Plantas Mediciniais
(normas para submissão em anexo)

***Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutor feminino: uma revisão sistemática**

FARRET, A.B.; MONTANARI, T.

Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

R: Sarmento Leite, 500. Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90050-170

ana_farret@hotmail.com; t.montanari@bol.com.br

RESUMO:

A sociedade moderna criou uma dependência da alopatia para o controle da maioria das doenças e, no caso das mulheres, para o controle de seus ciclos e minimização dos sintomas associados. Entretanto, há uma crescente adesão à fitoterapia, inclusive incentivada pelos órgãos governamentais. *Artemisia* L. é recorrentemente citada em levantamentos etnobotânicos para controlar a fertilidade. A presente revisão compilou experimentos sobre o efeito das espécies desse gênero no ciclo reprodutor feminino, visando compreender seu mecanismo de ação. As pesquisas foram feitas nas bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO e portal de periódicos da CAPES. Foram selecionados 12 artigos sobre sete espécies de *Artemisia* (*A. absinthium* L., *A. annua* L., *A. dracunculoides* L., *A. herba-alba* Asso, *A. kopetdaghensis* Krasch., Popov & Lincz. ex Poljakov, *A. monosperma* Delile e *A. vulgaris* L), sendo identificados os seguintes efeitos sobre o organismo materno e a prole: desequilíbrio hormonal, diminuição da fertilidade, atividade anti-implantação e embriofetotoxicidade. Considerando o potencial desse gênero como contraceptivo e interruptor gestacional, adverte-se sobre o perigo do seu consumo por gestantes e sugere-se um aprofundamento dos estudos etnofarmacológicos para que essas propriedades sejam aproveitadas em futuros derivados.

Palavras-chave: Medicina reprodutiva, toxicologia da reprodução, saúde da mulher, fitoterapia, etnobotânica.

ABSTRACT:

***Artemisia* L. (Asteraceae) on female reproductive cycle: a systematic review**

Modern society has created a dependency in allopathy in order to control most diseases, in the women's case, to control their cycles and minimize the associated symptoms. However, there is a growing adherence to phytotherapy, even encouraged by the government agencies. *Artemisia* L. is recurrently cited in ethnobotanical studies to fertility control. This review compiled experiments concerning the effect of species of this genus on the female reproductive cycle, aiming to understand its mechanism of action. The research was conducted using PUBMED, LILACS, SciELO databases and the CAPES journal portal. Twelve articles concerning seven species of *Artemisia* L. (*A. absinthium* L., *A. annua* L., *A. dracuncululus* L., *A. herba-alba* Asso, *A. kopetdaghensis* Krasch., Popov & Lincz. ex Poljakov, *A. monosperma* Delile and *A. vulgaris* L.) were selected, the following effects on the maternal organism and litter were identified: hormonal imbalance, fertility decrease, anti-implantation activity and embryofetotoxicity. Considering the potential of this genus as contraceptive and interceptive, the risk of its consumption by pregnant women is emphasized, and it is suggested a deepening study in ethno-pharmacological area so that properties could be used in future derivatives.

Key words: Reproductive medicine, toxicology of reproduction, women's health, phytotherapy, ethnobotany

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre as espécies vegetais acompanha a evolução do homem através dos tempos. As civilizações primitivas logo perceberam a existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de maior ou menor grau de toxicidade, e com potencial curativo. O acúmulo desse conhecimento empírico por diversos grupos étnicos tornou o emprego de plantas medicinais uma prática generalizada. No Brasil, as contribuições reunidas pelos povos indígenas, e trazidas por africanos e imigrantes resultaram em uma medicina popular rica e original. A seleção de espécies vegetais para o estudo baseada na alegação de um efeito terapêutico pode se constituir num valioso atalho para a descoberta de fármacos, já que seu uso tradicional pode ser considerado uma pré-triagem e um indicativo da presença de compostos bioativos. A partir de dados etnobotânicos foram desenvolvidos alguns dos mais valiosos medicamentos (Simões *et al.*, 1995; Elisabetsky, 2000; Da Cunha, 2003).

A investigação sistemática aliada à sabedoria popular resulta em um melhor aproveitamento dos recursos vegetais e pode contribuir para a autonomia do país no gerenciamento das políticas de saúde (Elisabetsky, 2000; Albuquerque & Andrade, 2002). Em 2008, com a portaria interministerial nº 2.960, o governo aprovou o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (Brasil, 2008). A partir disso, em 2009, o Ministério da Saúde publicou a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), com 71 espécies tradicionalmente usadas no Brasil, passíveis de distribuição como fitoterápicos pelo programa de assistência médica governamental (Brasil, 2009). Embora para o registro de fitoterápicos não sejam obrigatórios testes sobre os efeitos carcinogênico e teratogênico, é importante que eles sejam desenvolvidos, tendo em vista a preferência destes pelas mulheres grávidas, pela crença de menor risco do que as drogas alopáticas (Verissimo *et al.*, 2011).

Entre as espécies publicadas na RENISUS, encontra-se *Artemisia absinthium* L. (Brasil, 2009), conhecida popularmente como "losna". Ela pertence à família Asteraceae, uma família botânica muito utilizada para fins medicinais, tanto no Brasil quanto em outras partes do mundo (De Medeiros *et al.*, 2013), provavelmente devido ao elaborado metabolismo secundário, que também possibilita a síntese de produtos com alta atividade farmacológica, microbicida ou microbiostática (Bruneton, 1999).

O gênero *Artemisia* L. compreende em torno de 500 espécies (Judd *et al.*, 2009); com origem no hemisfério norte, algumas espécies já têm distribuição cosmopolita; possuem muitos compostos bioativos, como a artemisinina, com atividade antimalárica (Mohamed *et al.*, 2010). *A. absinthium*, cultivada inclusive no estado do Rio Grande do Sul, é usada como colerética, colagoga, diurética, vermífuga, antifebril e carminativa; antes era utilizada para a fabricação do licor de absinto (Simões *et al.*, 1995). Seu óleo essencial contém cariofileno, bisaboleno, azulenos (responsáveis pelas propriedades anti-inflamatória e antifebril) e o monoterpene tujona (neurotóxica e convulsionante); os princípios amargos desse vegetal são encontrados nas flores e folhas, constituindo-se predominantemente de lactonas sesquiterpênicas (Simões *et al.*, 1995; Simões & Spitzer, 2000). Em diferentes populações, preparados de *Artemisia* são usados com fins emenagogo, contraceptivo ou abortivo (Ferrão, 1997; Montanari, 1999; Montanari, 2008).

Existem muitos estudos sobre a regulação da fertilidade através do uso de plantas, principalmente provenientes da Índia e da China, devido às tradições ancestrais e sua preocupação com o crescimento populacional. Entretanto ainda pouco se sabe sobre mecanismos de ação relacionados a vegetais e controle da fertilidade (Montanari, 1999; Montanari, 2008). Para essa compreensão, é importante a identificação dos princípios ativos. O interesse por estudos fitoquímicos relacionados ao controle da reprodução iniciou com a descoberta de que espécies forrageiras afetavam a produção de leite e tornavam o gado infértil; a caracterização dos compostos isolados associados a testes

pré-clínicos mostrou que alguns deles apresentavam atividade estrogênica significativa (Bickoff *et al.*, 1957; Bhargava, 1988). A participação hormonal desempenha papel fundamental no estabelecimento e manutenção da gestação de mamíferos em geral (Aplin & Kimber, 2004). O transporte do embrião e o preparo do útero para a implantação ocorrem em resposta ao nível de estrógeno e progesterona secretados pelo corpo lúteo do ovário. Outros hormônios também são necessários, como as gonadotrofinas hipofisárias, a gonadotrofina coriônica e as prostaglandinas ovarianas e uterinas (Alvarenga, 2006).

A ação emenagoga ou abortiva de plantas pode ser promovida por substâncias capazes de estimular as contrações uterinas (Conway & Slocumb, 1979; Piyachaturawat *et al.*, 1985), e o aborto pode ser ainda desencadeado por constituintes citotóxicos, que afetam o desenvolvimento do embrião (Farnsworth *et al.*, 1975b).

Compostos fitoquímicos podem comprometer a gestação, atuando sobre o organismo materno ou o organismo embriofetal como alvo primário, quando a ação é direta; ou quando decorrente da toxicidade materna, secundário sobre o organismo embriofetal. Os períodos gestacionais apresentam diferentes sensibilidades aos agentes externos. Antes da implantação, as células embrionárias exibem pluripotência, e o efeito irá depender do número de células atingidas pelo agente químico, podendo ter como produto final embrioletalidade ou, devido à capacidade de reposição das mesmas, o desenvolvimento normal do concepto. A implantação é considerada uma das etapas mais importantes no estabelecimento e manutenção de uma gestação normal; dados epidemiológicos indicam que 50% das perdas gestacionais ocorrem antes ou no momento da implantação do embrião. Após a implantação, inicia-se o período da organogênese, fase mais suscetível à ação de agentes teratogênicos, pois exposições a agentes externos podem resultar em importantes alterações na formação de órgãos ou tecidos embrionários. O último período é o fetal, caracterizado pela diferenciação histológica e

funcional dos diferentes órgãos e sistemas, além do crescimento ponderal do concepto; a exposição a agentes tóxicos nesse período pode resultar em alterações funcionais, comportamentais e retardo no desenvolvimento dos recém-nascidos (Wilson, 1977; Wilcox *et al.*, 1988; Lemonica, 2001; Lemonica, 2003; Ujházy *et al.*, 2005; Alvarenga, 2006).

A sociedade moderna criou uma dependência da alopatia para o controle da maioria das doenças, afastando-se do saber tradicional. No caso das mulheres, para o controle de seus ciclos e minimização dos sintomas associados, como, por exemplo: tensão pré-menstrual, dismenorréia, amenorréia, síndrome do ovário policístico, endometriose, climatério e menopausa. Também nas decorrências do ciclo, como a gravidez, e sua inviabilidade, como a infertilidade e o aborto, e ainda no controle da fertilidade, tema muito importante, pois acompanha as mulheres durante grande parte da vida e tem acentuada repercussão socioeconômica individual e coletiva.

Entretanto, atualmente, muitas mulheres, sofrendo as consequências do uso da alopatia, como, por exemplo, trombose pela administração de anticoncepcionais orais (Mesquita, 2014), buscam nas plantas medicinais uma alternativa. Uma explicação plausível para o uso da fitoterapia no tratamento de problemas relacionados à reprodução é que muitos deles são desordens funcionais, como ciclo menstrual irregular ou desequilíbrios hormonais no climatério (Beal, 1998).

O presente estudo visa compilar as investigações realizadas sobre o efeito das espécies de *Artemisia* no ciclo reprodutor feminino, incluído neste: a morfofisiologia do aparelho reprodutor, regulação hormonal dos ciclos ovariano e uterino, e, nos casos de gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, a fim de melhor compreender os mecanismos de ação associados.

METODOLOGIA

Esta revisão é caracterizada como sistemática, pois foi realizada com protocolo e sequência de passos bem definidos, seguidos de forma meticulosa, com o objetivo de reunir evidências científicas da ação das espécies do gênero *Artemisia* no ciclo reprodutor feminino. A pesquisa gerada é qualitativa e multidisciplinar, permeando as áreas da Morfologia – Embriologia, Farmacologia – Etnofarmacologia e Toxicologia da Reprodução.

Para listar e agregar as espécies de *Artemisia* foi consultada, em março de 2018, a plataforma *The Plant List*, projeto colaborativo entre *Royal Botanic Gardens, Kew*, *Missouri Botanical Garden* e outras instituições, que reúne dados publicados acerca de famílias e gêneros botânicos ao redor do mundo. Introduzido *Artemisia* no campo de pesquisa, foram gerados 2.290 registros; agrupadas as espécies com o *status* considerado aceito e descartadas as sinonímias e registros não resolvidos, restaram 530 espécies e subespécies de *Artemisia*, todas publicadas pela *The International Compositae Alliance*; retiradas as subespécies e variedades, chegou-se a lista final com 481 espécies (*The Plant List*, 2018) a serem pesquisadas.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES. Os descritores, previamente consultados no *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*, foram utilizados na seguinte ordem: *Artemisia* com o epíteto específico, *female*, *reproductive medicine*, *women's health*, *toxicity*, *pregnant women*, *embryo implantation* e *embryonic development*. Todas as 481 espécies foram pesquisadas nas 4 bases de dados. Se, ao buscar *Artemisia* mais determinado epíteto específico não fosse obtido resultados, não se utilizava os descritores seguintes. Mas caso a busca gerasse resultados, era utilizada a espécie e os descritores, na sequência apresentada anteriormente, combinados entre eles, para filtrar estudos de interesse. As espécies com resultados nas buscas foram assinaladas na lista.

Os critérios de inclusão para os artigos foram: publicação de 1970 a 2018; em inglês, português ou espanhol (com escrita compreensível); metodologia experimental

científica bem definida, padronizada e explicada (espécie utilizada, material vegetal e extração, tratamento dos grupos: controle, número de indivíduos, doses e via de administração); mamífero como modelo animal, ética no uso dos animais, e experimento diretamente relacionado ao ciclo e/ou sistema reprodutor feminino. A ausência das características previamente selecionadas foi o critério de exclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da lista de 481 espécies consultadas nas bases de dados, obteve-se pelo menos um resultado de pesquisa para 162, a maioria referente à análise química. Aplicados os critérios de inclusão, foram selecionados e analisados 12 artigos, referentes a 7 espécies, os quais são apresentados na Tabela 1. Os resultados contidos na tabela são aqueles que diferiram significativamente dos grupos controles de cada estudo analisado.

TABELA 1 – Principais dados dos artigos de *Artemisia* selecionados, e resultados.

| Espécie | Material vegetal | Animal | Tratamento | Resultados |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|---|---|
| <i>A. absinthium</i> | | | | |
| (1) Rao <i>et al.</i> , 1988 | extrato hidroalcoólico das folhas secas | ratas Wistar gestantes n=6 | oral 200mg/kg/dia implantação: 1-7dg; laparotomia 10dg e gestação a termo organogênese: 11-13dg; sacrifício 20dg | 1-7dg 66% anti-implantação 11-13dg diminuição fetos |
| (2) Desaulsniers <i>et al.</i> , 2016 | decoção das folhas frescas | ratas gestantes n=12 | oral (decocto 1% na água) estresse por calor + água ou decocto 1% temperatura neutra + água ou decocto 1% | estresse por calor + decocto: efeito protetor fertilidade fetos machos |
| <i>A. annua</i> | | | | |
| (3) Abolaji <i>et al.</i> , 2012 | extrato etanólico seco das folhas secas (1,1% de artemisina) | ratas Wistar gestantes n=5 | oral 100, 200 e 300mg/kg/dia 8-19dg sacrifício 20dg | diminuição estrógeno materno 300mg/kg/dia: embriofetotoxicidade |
| (4) Abolaji <i>et al.</i> , 2014 | extrato etanólico seco das folhas | ratas Wistar maduras sx n=6 | oral 100, 200 e | 100mg/kg/dia: 40% de fertilidade |

| | | | | |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|--|---|
| | secas (1,1% de artemisina) | | 300mg/kg/dia 14 dias antes de acasalar gestação a termo | redução número filhotes 200mg/kg/dia: 80% de fertilidade 300mg/kg/dia: 20% de fertilidade redução número filhotes morte filhotes |
| (5) Boareto <i>et al.</i> , 2008 | artemisinina | ratas Wistar gestantes n=8 | oral (gavagem) 7, 35, 70mg/kg/dia efeito organogênese: 7-13dg sacrifício 14dg período fetal: 14 - 20dg gestação a termo sacrifício desmame | 7-13dg 7mg/kg/dia: aumento T materna 35 e 70mg/kg/dia: diminuição T materna embriofetotoxicidade e 14-20dg 35 e 70mg/kg/dia: fetotoxicidade |
| (6) El-Dakdoky, 2009 | arteméter | ratas Wistar gestantes n=10 | oral 3,5 e 7mg/kg/dia efeito pré implantação: 0-6dg organogênese: 7-14dg período fetal: 15-20dg sacrifício 20dg | 0-6dg 7mg/kg/dia: diminuição peso fetos 7-14dg diminuição peso fetos embriofetotoxicidade e 15-20dg 7mg/kg/dia: diminuição peso fetos |
| A. dracunculus | | | | |
| (7) Ahmadlo <i>et al.</i> , 2012 | extrato etanólico seco das folhas secas | ratas Wistar maturas sx n=9 | oral (gavagem) 500, 1000, 2000mg/kg/dia 14 dias | 2000mg/kg/dia: anti-ovulação atresia folicular |
| A. herba-alba | | | | |
| (8) Almasad <i>et al.</i> , 2007 | extrato da planta | ratas Sprague Dawley maturas sx n=10 | oral (intragástrica) 300mg/kg/dia 4 ou 12 semanas antes do acasalamento sacrifício após 10 dias | 4 semanas redução peso embriões 12 semanas: redução peso embriões diminuição sítios de implantação e embriões |
| A. kopetdaghensis | | | | |
| (9) Oliaae <i>et al.</i> , 2014 | extrato hidroalcoólico seco das partes aéreas | ratas Wistar gestantes n=10 | intraperitoneal 200 e 400mg/kg 2-8dg <i>in vitro</i> : CHO e fibroblastos L929 50 a 800µg/mL, 24h | <i>in vitro</i> : citotoxicidade >200µL (fibroblastos) 800µg/mL (CHO) |
| A. monosperma | | | | |
| (10) Hijazi & Salhab, 2010 | extrato etanólico das folhas secas | ratas Fischer gestantes n=6 | intraperitoneal 150 e 300mg/kg/dia | 3-5dg 150mg/kg/dia: |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|---|
| | | | implantação: 3-5dg laparotomia 9dg 50, e 300mg/kg/dia organogênese:10-12dg laparotomia 13dg 150 e 300mg/kg/dia parto: 19-21dg [I] sacrifício 22dg [II] gestação a termo | 33% anti-implantação 300mg/kg/dia: 83% anti-implantação reabsorção embrionária 10-12dg 50mg/kg/dia: 50% ação abortiva reabsorção embrionária 300mg/kg/dia: 83% ação abortiva reabsorção embrionária 19-21dg [I] 150 e 300mg/kg/dia: aumento ocitocina (77%) [II] 150mg/kg/dia: atraso parto 300mg/kg: atraso parto 50% não pariu Fetotoxicidade |
| A. vulgaris | | | | |
| (11) Narwaria <i>et al.</i> , 1994 | extrato etanólico da planta | ratas albinas Charles Foster não grávidas n=4 | efeito ciclo estral: 75mg/kg/dia 18 dias | ausência de estro antifertilidade |
| | | ratas gestantes n=5 | implantação: 1-10dg 400 e 800mg/kg/dia laparotomia 11dg e gestação a termo | 400 e 800mg/kg/dia: 80% anti- implantação |
| | | ratas imaturas sem ovários n=5 | atividade estrogênica: 0,1mg v.estradiol, 400mg/kg/dia extrato, 0,1mg v.estradiol+ 400mg/kg/dia extrato 3 dias | pequena atividade estrogênica |
| (12) Shaik <i>et al.</i> , 2014 | extrato metanólico das folhas secas | ratas Wistar gestantes n=6 | oral 300 e 600mg/kg efeito implantação: 1-10dg sacrifício 11dg | 300mg/kg/dia: 50% anti- implantação 600mg/kg: 100% anti- implantação |
| | | ratas imaturas (21-23 dias) sem ovários n=6 | atividade estrogênica: 0,15mg levonorgestrel+ 0,03mg etinilestradiol, sc 300 e 600mg/kg/dia extrato, oral, 7 dias | atividade estrogênica |

dg = dia de gestação; sx = sexualmente; CHO = células do ovário do hamster chinês; T = testosterona; v.estradiol = valerato de estradiol; sc = subcutâneo.

***Artemisia absinthium* L.**

Rao *et al.* (1988), no tratamento com o extrato de *A. absinthium*, conforme Tabela 1 (1), verificaram que quatro das seis ratas (66%) apresentaram atividade anti-implantação (total ausência de sítios de implantação) e, com a administração no período organogênico, notaram diminuição no número de fetos viáveis. O extrato não promoveu contratilidade do útero isolado de fêmeas não grávidas ou prenhes para justificar o efeito sobre a implantação.

Desaulsniers *et al.* (2016), Tabela 1 (2), observaram que o estresse por calor pré-natal reduziu a distância anogenital em machos ao nascimento, e que esta redução estava relacionada com a diminuição dos testículos quando adultos e da fertilidade. O consumo do decocto de *A. absinthium* 1% pelas mães conferiu um efeito protetor na esteroidogênese dos fetos machos em situação de estresse por calor, além de não provocar efeitos deletérios aparentes nas mães e ninhadas. Os mecanismos que medeiam esse efeito protetor permanecem obscuros.

***Artemisia annua* L.**

Com a administração do extrato de *A. annua*, segundo a Tabela 1 (3), Abolaji *et al.* (2012) constataram uma diminuição dos níveis de estrógeno materno e sugeriram que esta deveria ser decorrente do conteúdo de artemisinina (1,1%). A queda mais pronunciada de estrógeno ocorreu na dose de 100 mg/kg, talvez pela não saturação total dos receptores em comparação aos grupos com doses mais altas. O desequilíbrio hormonal pode perturbar o bem-estar placentário e fetal. Não foram observadas diferenças nos órgãos das mães, exceto o desenvolvimento de tumor uterino em fêmea que recebeu 300 mg/kg. No grupo dessa dose, foram registradas 31% de malformações e 21% de morte fetal. Os pesquisadores comentam que essa toxicidade pode ser

secundária à ação sobre o organismo materno ou diretamente causada pela droga, já que artemisinina afeta a eritropoiese fetal e a vasculogênese, resultando em morte celular e anemia severa dos embriões (Ujházy *et al.*, 2005; Qigui & Weina, 2010).

Se inicialmente Abolaji *et al.* (2012) buscaram validar a segurança materna e fetal de *A. annua*, posteriormente Abolaji *et al.* (2014) investigaram o seu efeito contraceptivo, como demonstrado na Tabela 1 (4). Com doses de 100 e 300 mg/kg/dia do extrato (1,1% de artemisina), constataram uma redução no número de fêmeas prenhes e no tamanho da ninhada. Os autores associaram esse achado ao baixo nível do estrógeno, constatado em Abolaji *et al.* (2012), visto que esse hormônio é importante para a ovulação e a decidualização. Não foi esclarecido por que a dose de 200 mg/kg não surtiu efeito, o que é uma limitação desse estudo. A redução de fetos viáveis na dose de 300 mg/kg pode indicar embriotoxicidade em doses elevadas.

Boareto *et al.* (2008), com a administração de artemisinina, Tabela 1 (5), observaram variações na testosterona materna na fase da organogênese e, nesse período e no período fetal, nas doses maiores, 100% de perda embrionária ou fetal. Os autores sugerem que o desequilíbrio hormonal seja decorrente dos efeitos na gestação, como a embriofetoletalidade e a degeneração da placenta. Ressaltam o efeito tóxico inclusive no estágio avançado da gravidez.

El-Dakdoky (2009), Tabela 1 (6), administrou arteméter, um composto semi-sintético derivado da artemisinina, nos diferentes períodos da gestação. Com a dose maior dada no período pré-implantação, encontrou redução do peso corporal dos fetos, e no período de organogênese, com a dose de 3,5 mg/kg/dia, houve 32% de perda pós-implantação e diminuição no peso fetal, e, com 7 mg/kg, houve 100% de perda pós-implantação. Durante a administração de 7 mg/kg no período fetal, houve redução do peso dos fetos. Avaliou que o arteméter age diretamente sobre a prole, pois não houve toxicidade materna. Justificou o menor efeito no período pré-implantação ao fato de que

as células embrionárias afetadas ainda não estão comprometidas e à sua capacidade de reparar o dano. Para explicar a morte embrionária e fetal obtida com a administração na fase da organogênese, considerou que artemisinina e seus derivados promovem uma depleção das hemácias primitivas produzidas pelo saco vitelino, o que causa hipóxia e morte celular (Longo et al., 2008).

***Artemisia dracunculus* L.**

Ahmadlo *et al.* (2012), Tabela 1 (7), com a dose mais alta do extrato de "estragão", observaram diminuição no número de folículos primordiais e corpos lúteos e aumento no número de folículos atrésicos. A atividade anti-inflamatória dos flavonoides foi sugerida pelos autores como responsável pela inibição da ovulação. Além disso, os flavonoides reduzem a produção de óxido nítrico, afetando muitos processos, como: divisão celular, liberação de gonadotrofinas, síntese de esteroides durante a foliculogênese e maturação oocitária (Zamberlam, 2009).

***Artemisia herba-alba* Asso**

Conforme a Tabela 1 (8), em experimento para avaliar o efeito contraceptivo, o extrato de *A. herba-alba*, no período mais longo de administração, diminuiu o número de sítios de implantação e conseqüentemente de fetos. A hipótese de Almasad *et al.* (2007) é que o extrato aja no eixo ovário-hipotalâmico, o que pode diminuir a concentração dos hormônios envolvidos na oogênese e posteriormente na gestação.

***Artemisia kopetdaghensis* Krasch., Popov & Lincz. ex Poljakov**

Oliaee *et al.*, 2014, Tabela 1 (9), ao administrar o extrato do segundo ao oitavo dia de gestação, não verificaram alteração no número e no peso dos recém-nascidos. Entretanto, na avaliação *in vitro*, encontraram citotoxicidade. Estudos químicos da espécie mostram como componentes principais: canfeno, davanona, eucaliptol, eugenol, geranial e cânfora, perfazendo esta última 1,5 g/100 g de planta (Costa *et al.*, 2009). Esta

substância pode degenerar o epitélio do útero e diminuir a espessura da decídua (Linjawi, 2009). Assim os pesquisadores, embora não tenham obtido diferença significativa entre os grupos controle e tratado no período de implantação, advertem sobre o risco de efeito tóxico em algumas células do corpo e de aborto principalmente no estágio inicial.

Artemisia monosperma Delile

O estudo executado por Hijazi & Salhab (2010), Tabela 1 (10), avaliou o efeito do extrato em três períodos: implantação, organogênese e parto. No primeiro período, houve inibição da implantação em duas de seis fêmeas (33%) com 150 mg/kg/dia e em cinco de seis fêmeas (83%) com 300 mg/kg/dia e, na dose mais elevada, aumento de reabsorção embrionária e queda no número de fetos vivos. Com a administração na fase da organogênese, ocorreu aborto (ausência de fetos vivos) em três de seis fêmeas (50%) com a dose de 50 mg/kg e em cinco de seis fêmeas (83%) com 300 mg/kg; em ambas as doses, aumentaram o número de reabsorções embrionárias. As fêmeas tratadas no período do parto foram laparotomizadas no 22º dia de gestação ou deixadas a termo. No grupo submetido à laparotomia, houve aumento nos níveis de ocitocina em 77% com 150 e 300 mg/kg/dia, e o número de fetos viáveis não foi alterado. Deixadas a termo, houve atraso no nascimento, e 50% das ratas que receberam 300 mg/kg/dia não conseguiram parir e os fetos estavam mortos. Os níveis de progesterona não variaram significativamente, portanto, não são responsáveis por esses resultados. É possível que o extrato iniba o efeito das prostaglandinas e da ocitocina sobre a contratilidade uterina. Sobre o aumento da ocitocina, os autores propuseram que o extrato causou falha no parto e morte fetal, o que irritou e estirou o colo do útero (reflexo neurogênico), estimulando a secreção do hormônio pela hipófise (Abu-Niaaj *et al.*, 1993; Guyton & Hall, 2006; Olson & Ammann, 2007).

Artemisia vulgaris L.

Narwaria *et al.* (1994), Tabela 1 (11), averiguaram o efeito do extrato etanólico no ciclo estral, encontrando ciclos irregulares, com aumento na duração do metaestro e do diestro, pequena diminuição do proestro e ausência do estro. Como o estro é a fase em que a fêmea permite o acasalamento, sua ausência sugere um possível efeito antifertilidade. No grupo que recebeu o extrato do primeiro ao 10º dia de gestação, houve 80% de atividade anti-implantação com ambas as doses; sem toxicidade materna e malformações na ninhada. Uma pequena atividade estrogênica foi observada em ratas imaturas ovariectomizadas.

No estudo de Shaik *et al.* (2014), Tabela 1 (12), o extrato metanólico, nas doses de 300 e 600 mg/kg, inibiu a implantação em 50% e 100%, respectivamente. A avaliação em ratas imaturas ovariectomizadas revelou que o extrato pode mimetizar as ações do estrógeno, pois aumentou o peso do útero e promoveu a queratinização vaginal (proestro ou estro). Atribuíram essa atividade aos flavonoides do extrato (Lee *et al.*, 1998).

Os autores desses dois artigos ponderaram que a implantação pode ser afetada por substâncias estrogênicas, porque promovem uma rápida passagem do zigoto pela tuba uterina, degenerando quando transportado muito cedo para o útero, e desequilibram a proporção de estrógeno e progesterona adequada para a receptividade uterina ao embrião (Emmens, 1970; Farnsworth *et al.*, 1975a).

Efeito de *Artemisia L.* sobre o ciclo reprodutor feminino e perspectivas futuras

A partir dos resultados obtidos na literatura, afirma-se que espécies do gênero *Artemisia L.* afetam o ciclo reprodutor feminino. Foram relatados os seguintes efeitos sobre o organismo materno e a prole: desequilíbrio hormonal, efeito contraceptivo, atividade anti-implantação e embriofetotoxicidade.

Entre as espécies de *Artemisia* estudadas sob esse enfoque, há mais trabalhos com *A. annua*, porque dela foi isolada e caracterizada, em 1971, o princípio ativo artemisinina, com propriedade antimalárica (Klayman, 1985).

A pesquisa na área da reprodução concentrou-se no desenvolvimento de contraceptivos orais sintéticos. No entanto, essas drogas estão relacionadas a efeitos colaterais graves, como câncer, trombose e hipertensão. Assim, a validação da segurança e eficácia das plantas e dos fitoderivados para contracepção torna-se urgente (McNamara, 1996; Gemzell-Danielsson *et al.*, 2013; Abolaji *et al.*, 2014; Mesquita, 2014).

Nesta revisão, foram quatro estudos que buscaram averiguar sua ação na fertilidade com administração dos extratos anterior ao acasalamento. A queda nos índices de fertilidade corrobora o potencial contraceptivo de *A. annua* (Willcox *et al.*, 2011; Abolaji *et al.*, 2014). *A. dracuncululus* (estragão) prejudicou a foliculogênese, notado pela diminuição de folículos primordiais e pelo aumento de atresia folicular (Ahmadlo *et al.*, 2012). O extrato de *A. herba-alba*, com administração por três meses, afetou a implantação dos embriões (Almasad *et al.*, 2007). *A. vulgaris*, administrada por 18 dias, provocou ausência do estro, que é a fase fértil no roedor (Narwaria *et al.*, 1994).

O desenvolvimento adequado do embrião depende de sua íntima associação com os tecidos maternos, e o êxito desta envolve uma série de eventos: preparo do endométrio, transporte e desenvolvimento dos embriões, suporte hormonal e sinalização celular (Alvarenga, 2006). O desequilíbrio hormonal foi observado com *A. annua*, *A. monosperma*, *A. vulgaris* e artemisinina: nos esteroides ovarianos (estrógeno e progesterona), na testosterona e na ocitocina (Narwaria *et al.*, 1994; Boareto *et al.*, 2008; Hijazi & Salhab, 2010; Abolaji *et al.*, 2014; Shaik *et al.*, 2014).

Com a administração do extrato durante o período inicial da gestação, foi relatada atividade anti-implantação (efeito interceptivo) por Rao *et al.* (1988) com *A. absinthium*,

Hizaji & Salhab (2010) com *A. monosperma*, Narwaria *et al.* (1994) e Shaik *et al.* (2014) com *A. vulgaris* e El Dakdoky *et al.* (2009) com arteméter.

O extrato de *A. kopetdaghensis* demonstrou citotoxicidade *in vitro*, mas não teve efeito sobre a implantação. Entretanto a planta tem uma grande quantidade de cânfora, que pode afetar a mucosa uterina. Assim, o seu consumo não é indicado na gravidez, principalmente no estágio inicial (Costa *et al.*, 2009; Linjawi, 2009; Oliabee *et al.*, 2014).

Com a administração antes do acasalamento ou nos diferentes períodos gestacionais de *A. absinthium* (Rao *et al.*, 1988), *A. annua* (Abolaji *et al.*, 2012; Abolaji *et al.*, 2014), *A. herba-alba* (Almasad *et al.*, 2007), *A. monosperma* (Hizaji & Salhab, 2010), artemisinina (Boareto *et al.*, 2008) e arteméter (El Dakdoky *et al.*, 2009) foram encontrados aumento de reabsorções embrionárias, diminuição no número e peso dos embriões, fetos ou filhotes e malformações. A embriofetotoxicidade pode ser causada pela artemisinina ou seus derivados, já que afetam a eritropoiese e a vasculogênese, provocando morte celular e anemia (Longo *et al.*, 2008; Qigui & Weina, 2010) ou pode ser secundária à toxicidade materna (Lemonica, 2003; Ujházy *et al.*, 2005).

As diretrizes da WHO (2007) recomendam que, na malária não complicada, o tratamento combinado com artemisinina seja usado nos segundo e terceiro trimestres de gestação e, no primeiro trimestre, se for o único tratamento efetivo acessível. Boareto *et al.* (2008), devido aos seus resultados, propõem um aprofundamento na investigação para avaliar a sua segurança inclusive nos dois últimos trimestres de gestação. No entanto, Nambozi *et al.* (2017) não encontraram diferença significativa no número de nascimentos, abortos, malformações e prematuridade nas mulheres tratadas com três combinações desse anti-malárico nesses períodos gestacionais.

É necessário mais incentivo à pesquisa nas áreas etnobotânica e etnofarmacológica, a fim de reconhecer os mecanismos de ação e isolar os componentes ativos das espécies de *Artemisia*, como já ocorreu com outras plantas: por exemplo, de

espécies da família Cucurbitaceae foram isoladas proteínas com ações interceptivas e abortivas utilizadas clinicamente (Ng *et al.*, 1992). Isto contribui diretamente para o desenvolvimento e acesso a derivados fitoterápicos e novos fármacos, resultando em melhoria na qualidade de vida reprodutiva. A autonomia da mulher nas decisões sobre a contracepção e a manutenção de uma gestação deve ser respeitada e pautada nas políticas públicas de saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram selecionados 12 artigos sobre sete espécies de *Artemisia* (*A. absinthium*, *A. annua*, *A. dracunculus*, *A. herba-alba*, *A. kopetdaghensis*, *A. monosperma* e *A. vulgaris*), sendo relatados os seguintes efeitos sobre o organismo materno e a prole: desequilíbrio hormonal, diminuição da fertilidade, atividade anti-implantação e embriofetotoxicidade. Considerando o potencial de *Artemisia* como contraceptivo e interruptor gestacional, adverte-se sobre o perigo do seu consumo por gestantes. Salienta-se a necessidade de mais estudos acerca do tema, além de maior incentivo aos pesquisadores da área, para aplicações terapêuticas a partir das evidenciadas propriedades do gênero e para descobertas de novas aptidões da flora medicinal.

Devido à metodologia aplicada, tornam-se possíveis futuras atualizações para o gênero e a expansão da revisão acerca do tema para outras plantas.

REFERÊNCIAS:

ABOLAJI, A.O.; ETENG, M.U.; EBONG, P.E.; BRISIBE, E.A.; DAR, A.; KABIR, N.; CHOUDHARY, M.I. A safety assessment of the antimalarial herb *Artemisia annua* during pregnancy in Wistar rats. **Phytotherapy Research**, v.27, p.647–654, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.4760>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

ABOLAJI, A.O.; ETENG, M.U.; EBONG, P.E.; BRISIBE, E.A.; DAR, A.; FAROMBI, O.E.; CHOUDHARY, M.I. *Artemisia annua* as a possible contraceptive agent: a clue from mammalian rat

model. **Natural Product Research**, v.28, n.24, p.2342-2346, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.936016>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

ABU-NIAAJ, L.; ABU-ZARGA, M.; SABRI, S.; ABDALLA, S. Isolation and biological effects of 7-O-methylerythrodioleol, a flavanone isolated from *Artemisia monosperma*, on rat isolated smooth muscles. **Planta Medica**, v.59, p.42-45, 1993. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-959601>. Acesso em: 11 Jun. 2018

AHMADLO, A.; NAJAFIAN, M., JOHARI, H., KARGAR, H. The effect of tarragon extract on histopathological changes in female rat ovarian tissue. **Advances in Environmental Biology**, v.6, n.10, p.2809-2814, 2012. Disponível em: <http://www.aensiweb.com/old/aeb/2012/2809-2814.pdf>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

ALBUQUERQUE, U.P.; ANDRADE, L.H.C. Conhecimento botânico tradicional e conservação em uma área de caatinga no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.16, n.3, p.273-285, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-33062002000300004>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

ALMASAD, M.M.; QAZAN, W.S.; DARADKA, H. Reproductive toxic effects of *Artemisia herba alba* ingestion in female Spague-Dawley rats. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v.10, n.18, p.3158-3161, 2007. Disponível em: <http://docsdrive.com/pdfs/ansinet/pjbs/2007/3158-3161.pdf>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

APLIN, J.D.; KIMBER, S.J. Trophoblast-uterine interactions at implantation. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.2, n.1, p.48, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-48>. Acesso em: 01 Jun. 2018.

ALVARENGA, C.M.D. **Avaliação dos mecanismos de ação interceptiva e/ou embriotóxica do extrato aquoso de *Plectranthus barbatus* Andr. (boldo-brasileiro) administrado a ratas prenhez no período de pré-implantação**. 2006. 99p. Tese de doutorado - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/104597>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

BEAL, M.W. Women's use of complementary and alternative therapies in reproductive health care. **Journal of Nurse-Midwifery**, v.43, p.224-234, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0091-2182\(98\)00009-3](https://doi.org/10.1016/S0091-2182(98)00009-3). Acesso em: 30 Mai. 2018.

BHARGAVA, S.K. Antifertility agents from plants. **Fitoterapia**, v.59, n.3, p.163-177, 1988.

BICKOFF, E.M.; BOOTH, A.N.; LYMAN, R.L.; LIVINGSTON, A.L.; THONSON, C.R.; DEEDS, F. Coumestrol, a new estrogen isolated from forage crops. **Science**, v.126, n.3280, p.969-970, 1957.

BOARETO, A.C.; MULLER, J.C.; BUFALO, A.C.; BOTELHO, G.K.; DE ARAÚJO, S.L.; FOGLIO, M.A.; DE MORAIS, R.N.; DALSENTER, P.R. Toxicity of artemisinin [*Artemisia annua* L.] in two

different periods of pregnancy in Wistar rats. **Reproductive Toxicology**, v.25, n.2, p.239-246, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.11.003>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria interministerial nº 2.960, 9 dez. 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html Acesso em: 28 Mai. 2018.

BRASIL, Departamento de Assistência Farmacêutica e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). **RENISUS**. Fev. 2009. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/06/renisus.pdf> Acesso em: 28 Mai. 2018.

BRUNETON, J. **Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales**. 4.ed. Paris: Tec.&Doc., 1999. 1269p.

CONWAY, G.A.; SLOCUMB, J.C. Plants used as abortifacient and emmenagogues by Spanish New Mexicans. **Journal of Ethnopharmacology**, v.1, n.3, p.241-261, 1979.

COSTA, R.; DE FINA, M.R.; VALENTINO, M.R.; RUSTAIYAN, A.; DUGO, P.; DUGO, G.; MONDELLO, L. An investigation on the volatile composition of some *Artemisia* species from Iran. **Flavour and Fragrance Journal**, v.24, n.2, p.75–82, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ffj.1919>. Acesso em: 28 Mai. 2018.

DA CUNHA, A.P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. **Plantas e produtos vegetais em fitoterapia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 6p. Disponível em: http://www.ppmac.org/sites/default/files/aspectos_historicos.pdf. Acesso em 5 Jun. 2018.

DESAULNIERS, A.T.; LAMBERSON, W.R.; SAFRANSKI, T.J. Prenatal heat stress reduces male anogenital distance at birth and adult testis size, which are rescued by concurrent maternal *Artemisia absinthium* consumption. **Journal of Thermal Biology**, v.57, p.84–91, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.01.011>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

DE MEDEIROS, P.M; LADIO, A.H.; SANTOS, A.M.M.; DE ALBUQUERQUE, U.P. Does the selection of medicinal plants by Brazilian local populations suffer taxonomic influence? **Journal of Ethnopharmacology**, v.146, p.842–852, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.013>. Acesso em: 11 Jun. 2018.

EL-DAKDOKY, M.H. Evaluation of the developmental toxicity of artemether during different phases of rat pregnancy. **Food and Chemical Toxicology**, v.47, p.1437–1441, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.03.027>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK,

P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade/UFRGS, Editora da UFSC, 2000, p.87-99.

EMMENS, C.W. Antifertility agents. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.10, p.237-254. 1970. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.10.040170.001321>. Acesso em: 4 Jun. 2018.

FARNSWORTH, N.R.; BINGEL, A.S.; CORDELL, G.A.; CRANE, F.A.; FONG, H.H. Potencial value of plants as source of new antifertility agents. I. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.64, n.4, p.535-598, 1975a.

FARNSWORTH, N.R. et al. Potential value of plants as sources of new antifertility agents. II. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.64, n.5, p.717-754. 1975b.

FERRÃO, S. **Descrição e caracterização de espécies de *Artemisia* L. (Asteraceae) e seu uso como reguladora da fertilidade**. 1997. 91p. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

GEMZELL-DANIELSSON, K.; RABE, T.; CHENG, L. Emergency contraception. **Gynecology and Endocrinology**, v.13, p.1-14, 2013.

GUYTON, A.; HALL, J. **Textbook of Medical Physiology**. 11.ed. Saunders Company, London, 2006. 1152p.

HIJAZI, A.M.; SALHAB, A.S. Effects of *Artemisia monosperma* ethanolic leaves extract on implantation, mid-term abortion and parturition of pregnant rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.128, p.446–451, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.030>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

JUDD, W.S.; CAMPBELL, C.S.; KELLOGG, E.A.; STEVENS, P.F.; DONOGHUE, M.J. **Sistemática vegetal: um enfoque filogenético**. 3 ed. Porto Alegre: ARTMED, 2009. 612p.

KLAYMAN, D.L. Qinghaosu (artemisinin) an antimalarial drug from China. **Science**, v.228, p.1049–1055, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.3887571>. Acesso em: 11 Jun. 2018.

LEE, S.J.; CHUNG, H.Y.; MAIER, C.G.A.; WOOD, A.R.; DIXON, R.A.; MABRY, T.J. Estrogenic flavonoids from *Artemisia vulgaris* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.46, n.8, p.3325–3329, 1998. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf9801264>. Acesso em: 1 Jun. 2018.

LEMONICA, I.P. Teratogênese experimental e sua aplicação em humanos. In: SANSEVERINO, M.T.V.; SPRINTZER, D.T.; SCHULER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.19-39.

LEMONICA, I.P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, S. editor. **Fundamentos de Toxicologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.91-99.

LINJAWI, S.A. Effect of camphor on uterus histology of pregnant rats. **Journal of King Abdulaziz University**, v.16, n.2, p.77–90, 2009. Disponível em:

https://www.kau.edu.sa/Show_Res.aspx?Site_ID=320&LNG=EN&RN=55343. Acesso em: 4 Jun. 2018.

LONGO, M.; ZANONCELLI, S.; COLOMBO, P.A.; BRUGHERA, M.; MAZUÈ, G.; OLLIARO, P. Embryotoxicity of artemisinin-type compounds. **Reproductive Toxicology**, v.26, p.66–67, 2008. Disponível em: <https://kundoc.com/pdf-embryotoxicity-of-artemisinin-type-compounds-.html>. Acesso em: 3 Jun. 2018

McNAMARA, J.O. Drugs effective in the treatment of the epilepsies. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, J.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILLMAN, A.G. editors. **Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. New York: McGraw Hill, 1996. p.461-486.

MESQUITA, R.S.S.C. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência trombose**. 2014. 31p. Monografia (Farmácia). Universidade Católica de Brasília, Brasília.

MOHAMED, A.E.; EL-SAYED, M.A.; HEGAZY, M.E.; HELALY, S.E.; ESMAIL, A.M.; MOHAMED, N.S. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. **Records of Natural Products**, v.4, n.1, p.1-25, 2010. Disponível em: http://acgpubs.org/RNP/2010/Volume%204/Issue%201/1_RNP-0906-111.pdf. Acesso em: 3 Jun. 2018.

MONTANARI, T. Estudo da ação do extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. sobre a fertilidade feminina e o desenvolvimento embrionário. 1999. 171p. Tese (Doutorado - Departamento de Histologia e Embriologia) Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

MONTANARI, T. O uso popular de plantas como emenagogas e abortivas. **Reprodução & Climatério**, v.23, n.4, p.170-175, 2008. Disponível em:

http://www.waldemarnavesdoamaral.com.br/wp-content/uploads/2015/04/2008_out_dez.pdf#page=38. Acesso em: 3 Jun. 2018.

NAMBOZI, M.; KABUYA, J.B.; HACHIZOVU, S.; MWAKAZANGA, D.; MULENGA, J.; KASONGO, W.; BUYZE, J.; MULENGA, M.; VAN GEERTRUYDEN, J.P.; D'ALESSANDRO, U. Artemisinin-based combination therapy in pregnant women in Zambia: efficacy, safety and risk of recurrent malaria. **Malaria Journal**, v.16, n.1, p.199-212, 2017. Disponível em: doi: 10.1186/s12936-017-1851-7. Acesso em: 15 Jun. 2018.

NARWARIA, A.; KHOSA, R.L.; DHAR, S.K. Experimental studies on *Artemisia vulgaris*– a possible antifertility drug. **Ancient Science of Life**, v.14, n.1&2, p.10-15, 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336493/>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

NG, T.B.; CHAN, W.Y.; YEUNG H.W. Proteins with abortifacient, ribosome inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-aids activities from Cucurbitaceae plants. **General Pharmacology**, v.23, n.4, p.575-590,1992. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(92\)90131-3](https://doi.org/10.1016/0306-3623(92)90131-3). Acesso em: 11 Jun. 2018.

OLSON, D.M.; AMMANN, C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. **Frontier Biosciences**, v.12, p.1329–1343, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17127385>. Acesso em: 5 Jun. 2018.

OLIAEE, D.; BOROUSHAKI, M.T.;OLIAEE, N.;GHORBANI, A. Evaluation of cytotoxicity and antifertility effect of *Artemisia kopetdaghensis*. **Hindawi Publishing Corporation Advances in Pharmacological Sciences**, v.2014, p.5, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/745760> Acesso em 5 jun 2018.

PIYACHATURAWAT, P; GLINSUKON, T; CHAN JARUNEE, A. Antifertility effect of *Citrus hystrix* DC. **Journal of Ethnopharmacology**, v.13, n.1, p.105-110, 1985. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(85\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-8741(85)90064-9). Acesso em: 4 Jun. 2018.

QIGUI, L.; WEINA, P. Severe embryotoxicity of artemisinin derivatives in experimental animals, but possibly safe in pregnant women. **Molecules**, v.15, p.40-57, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110870>. Acesso em: 3 Jun. 2018.

RAO, V.S.N.; MENEZES, A.M.S.; GADELHA, M.G.T. Antifertility screening of some indigenous plants of Brasil. **Fitoterapia**, v.59, n.1, p.17-20, 1988. Disponível em: <https://eurekamag.com/research/004/764/004764841.php>. Acesso em: 30 Mai. 2018.

SHAIK, A; KANHERE, S.R.; CUDDAPAH, R; et al. Antifertility activity of *Artemisia vulgaris* leaves on female Wistar rats. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v.12, n.3, p.180-185. 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60030-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60030-3). Acesso em: 30 Mai. 2018.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 4.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 1995. 173p.

SIMÕES, C.M.O; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade/UFRGS, Editora da UFSC, 2000, p.387-415.

THE PLANT LIST. Disponível em: www.theplantlist.org. Acesso em 1 mar 2018

UJHÁZY, E.; MACH, M.; DUBOVICKÝ, M.; NAVAROVÁ, J.; BRUCKNEROVÁ, I. Developmental toxicology-an integral part of safety evaluation of new drugs. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v.149, n.2, p.209–212, 2005. Disponível em: <http://mefanet.upol.cz/BP/2005/2/209.pdf>. Acesso em: 5 Jun. 2018.

VERISSIMO, L.F.; BACCHI, A.D.; ZAMINELLI, T.; PAULA, G.H.O.; MOREIRA, E.G. Herbs of interest to the Brazilian Federal Government: female reproductive and developmental toxicity studies. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.21, n.6, 2011. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2011000600031&script=sci_arttext. Acesso em: 30 Mai. 2018.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2006**. Geneva: WHO, 2007. 19 p. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43797/9789241596114_eng.pdf;jsessionid=AFBCBF5752DBB196930189CBDA56AFEC?sequence=1. Acesso em: 15 Jun. 2018.

WILCOX, A.J.; WEINBERG, C.R.; et al. Incidence of early loss of pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v.319, p.189-194, 1988. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198807283190401>. Acesso em: 3 Jun. 2018.

WILLCOX, M.L.; BURTON, S.; OYWEKA, R.; NAMYALO, R.; CHALLAND, S.; LINDSEY, K. Evaluation and pharmacovigilance of projects promoting cultivation and local use of *Artemisia annua* for malaria. **Malaria Journal**, v.10, n.84, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-84>. Acesso em: 5 Jun. 2018.

WILSON, J.G. Current Status of Teratology. In: WILSON, J.G.; FRASER, F.C. **Handbook of Teratology**. New York: Plenum Press, 1977. p.47-74.

ZAMBERLAM, G.O. **Regulação da expressão da óxido nítrico sintase induzível em células da granulosa bovina e seu envolvimento com a dominância folicular**. 2009. 58p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Fisiopatologia da Reprodução) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM – RS.

ANEXO

Normas da Revista selecionada:

Revista Brasileira de Plantas Mediciniais

ISSN 1516-0572 *printed version*

ISSN 1983-084X *on-line version*

Scope and policy

The Brazilian Journal of Medicinal Plants [BJMP] is a quarterly publication devoted to the dissemination of original articles, reviews and preliminary notes, which must be inedited, covering the broad areas of medicinal plants. Manuscripts involving clinical trials must be accompanied of an authorization by the Ethics Committee of the Institution where the experiment was carried out. The articles can be written in Portuguese, English or Spanish; however, an abstract in both English and Portuguese is obligatory, independently of the used language. Papers should be sent by e-mail to rbpm.sbpn@gmail.com, typed in Arial 12, double space, 2cm margins, Word for Windows. Telephone numbers for any urgent contact should also be included in the submission e-mail. The articles should not exceed 20 pages.

For publication of articles submitted to RBPM after 1 st April 2013, there is a cost of \$ 300 (three hundred reais) to be paid by the authors only by receiving the acceptance letter, when they will receive also the invoice and payment instruction.

Format and preparation of manuscripts

ARTICLES

Articles must be structured as follows:

TITLE: The title must be clear and concise, typed in bold, with only the first letter in uppercase, and centralized on the top of the page. A subtitle, if available, must follow the title, in lowercase letters, and may be preceded by a roman numeral. The common names of medicinal plants must be followed by their scientific names in parentheses, available at www.tropicos.org and www.ipni.org.

AUTHORS: Cite first the last name of authors in full (use only the initials of first and intermediate names without spaces and separated by commas), in uppercase letters and bold, starting two lines below the title. Following each author's name, a superscript number must indicate the respective Institution and address (street, zip code, town, country). The corresponding author must be identified with an e-mail address. Authors' names must be separated by a semicolon.

RESUMO: "Resumo" must be on the title page, starting two lines below the authors' names. It must be written in only one paragraph containing aims, summarized material and methods, main results, and conclusion. No literature citations must be included. **Palavras-chave:** "Palavras-chave" must start one line below "Resumo" at the left margin, typed in bold, and should include up to five words separated by commas.

ABSTRACT: It must contain the title and the abstract in English, with the same format as that in Portuguese (single paragraph), except for the title which must be typed in bold with the first letter in uppercase and included after the word ABSTRACT.

Key words: The key words in English must be typed bellow the **ABSTRACT** and should include up to five words separated by commas

INTRODUCTION: The introduction must contain a brief literature review and the aims of the work. Authors must be cited in the text according to the following examples: Silva (1996); Pereira & Antunes (1985); (Souza & Silva, 1986), or when there are more than two authors, Santos et al. (1996).

MATERIAL AND METHOD: The employed original techniques must be completely described or references to previous works reporting these methods should be included. Statistical analyses must also contain references. In the methods, the following data regarding the studied species must be presented: scientific name and author, name of the Herbarium where the voucher species is stored and its respective number (Voucher Number).

RESULT AND DISCUSSION: These can be presented separately or as a single section, including a summarized conclusion at the end.

ACKNOWLEDGEMENT: If necessary, acknowledgements must be written in this section.

REFERENCE: References must follow the examples below:

Journals: AUTHOR(S) separated by semicolons without spaces between initials. Paper title. **Journal title in full**, volume, number, first page-last page, year.

KAWAGISHI, H. et al. Fractionation and antitumor activity of the water-insoluble residue of *Agaricus blazei* fruiting bodies. **Carbohydrate Research**, v.186, n.2, p.267-73, 1989.

Books: AUTHOR. **Book title**. Edition. Publication place: Publisher, Year. Total number of pages. MURRIA, R.D.H.; MÉNDEZ, J.; BROWN, S.A. **The natural coumarins:** occurrence, chemistry, and biochemistry. 3.ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 1982. 702p.

Book Chapters: AUTHOR(S) OF THE CHAPTER. Chapter title. In: AUTHOR (S) of the BOOK. **Book title:** subtitle. Edition. Publication place: Publisher, year, first page-last page. HUFFAKER, R.C. Protein metabolism. In: STEWARD, F.C. (Ed.). **Plant physiology:** a treatise. Orlando: Academic Press, 1983. p.267-33.

PhD or Master Thesis: AUTHOR. **Title:** subtitle. Year. Total number of pages. Category (degree and concentration area) - Institution, University, Place. OLIVEIRA, A.F.M. **Caracterização de Acanthaceae medicinais conhecidas como anador no nordeste do Brasil**. 1995. 125p. Dissertation (Master's - Concentration area in Botany) - Department of Botany, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

Papers from Events: AUTHOR(S). Paper title. In: Title of the event in uppercase letters, number, year, place. **Publication type...** Place: Publisher, year. first page-last page. VIEIRA, R.F.; MARTINS, M.V.M. Estudos etnobotânicos de espécies medicinais de uso popular no Cerrado. In: INTERNATIONAL SAVANNA SYMPOSIUM, 3., 1996, Brasília. **Proceedings** Brasília: Embrapa, 1996. p.169-71.

Electronic Publication: AUTHOR(S). Paper title. **Journal title**, volume, number, first page-last page, year. Place: publisher, year. Pages. Available at: <<http://www.....>>. Accessed on: day month (abbreviated) year. PEREIRA, R.S. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **Revista de Saúde Pública**, v.38, n.2, p.326-8, 2004. Available at:<http://www.scielo.br>. Accessed on: 18 Apr. 2005. Do not cite abstracts or research reports unless the information is extremely important and has not been published as a different format. Personal communications must be written as footnotes on the page they are cited but should be avoided if possible. Citations such as "Almeida (1994) cited by Souza (1997)" should also be avoided.

TABLES: Tables must be inserted within the text and typed in Arial 10, single space. The word TABLE must be typed in uppercase letters followed by Arabic numerals; in the text, tables must be typed in lowercase letters (Table). The Table title must be typed in Arial 12 while the data within the Table must be in Arial 10.

FIGURES: Illustrations (graphs, photographs, drawings, maps) must be typed in uppercase letters followed by Arabic numerals, Arial 12, inserted within the text. When cited in the text, lowercase letters should be used (Figure). Captions and axes must be typed in Arial 10. Photographs must be sent in separate files of 300 DPI resolution, 800 x 600, JPEG extension, for publication printing.

Review Process: The manuscripts are analyzed by at least two reviewers, according to a guide for evaluation mainly based on the scientific approach. The reviewers will recommend the acceptance, with or without the need of reevaluation, rejection or changes; in the latter case, the

rewritten article will return to the reviewer for a final evaluation. When at least 2 reviewers approve the manuscript, with no need of a reevaluation, it will be ready for publication and the author will receive the acceptance letter and instructions for cost payment (R\$ 300/manuscript)*. Reviewers' names are hidden, and the authors' names are also concealed from reviewers.

* Only approved articles submitted after 1st April 2013 must pay for publication costs.

Copyright: When submitting an article to the journal, the authors must be aware that if it is accepted for publication, its copyright, including rights for reproduction in all media and formats, will be exclusively ceded to the Brazilian Journal of Medicinal Plants. The journal will not refuse legitimate requests by the authors to reproduce their articles.

ATTENTION: Articles not consistent with these standards will be returned to authors. **Note:** Opinions and concepts reported in the papers constitute the author's exclusive responsibility. However, the Editorial Board has the right to suggest or require the modifications they judge necessary.

Submission of manuscripts: Papers should be sent by e-mail to rbpm.sbpm@gmail.com.

All the content of the journal, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons License](#)

CPQBA-UNICAMP, Divisão de Agrotecnologia, CPQBA 13.148-218 Paulinia-SP – Brasil,

Tel.: (55 19) 2139-2891, Fax: (55 19) 2139-2852