

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia**

**O uso de complexos emagrecedores  
por mulheres em idade reprodutiva e suas implicações na gravidez**

**Carla Cristina Barcella**

**Porto Alegre, junho de 2006.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia**

**O uso de complexos emagrecedores  
por mulheres em idade reprodutiva e suas implicações na gravidez**

**Carla Cristina Barcella**

**Trabalho de Conclusão  
da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia**

**Prof<sup>ª</sup> Dra Tatiana Montanari**  
**Orientadora**

**Porto Alegre, junho de 2006.**

*Dedico esta monografia aos meus pais Elias e Reni  
e ao meu noivo Alexandre.*

*Agradeço à minha amiga Camila Dalzotto  
que foi fundamental para a realização deste trabalho,  
e à minha orientadora Tatiana Montanari.*

*"Nas grandes batalhas da vida,  
o primeiro passo para a vitória  
é o desejo de vencer"*

*Gandhi*

## RESUMO

Os padrões atuais de beleza têm levado a um crescente uso de complexos emagrecedores, principalmente por mulheres em idade reprodutiva. Como uma grande parte das gestações não são planejadas, esta conduta pode resultar em dano para o embrião/feto. Este trabalho consiste em uma revisão da literatura com o objetivo de analisar os efeitos dos componentes dos complexos emagrecedores na gravidez. Estas formulações são compostas por estimulantes do sistema nervoso central, os anorexígenos (derivados da anfetamina, como a dietilpropiona, o mazindol e o femproporex) e os antidepressivos (geralmente fluoxetina); por depressores do sistema nervoso central, os benzodiazepínicos (como o diazepam); por diuréticos (como a furosemida e a hidroclorotiazida), e por produtos de origem vegetal. Os fármacos derivados da anfetamina não devem ser teratogênicos, no entanto, femproporex demonstrou efeitos adversos na implantação. Fluoxetina acumula-se no feto e promove a Síndrome de Abstinência Neonatal. Diazepam pode causar fendas orais, baixo peso ao nascer e mudanças neurocomportamentais. Diuréticos, como furosemida, provocaram anomalias esqueléticas em ratos pela depleção de potássio, e hidroclorotiazida causa complicações tanto na mãe quanto no feto. Sobre a maioria das plantas medicinais, há poucos estudos sobre a segurança de uso na gravidez. *Hypericum perforatum* L. (hipérico ou erva-de-São-João) não causou efeitos nos parâmetros reprodutivos, mas promoveu lesões nos órgãos de excreção dos filhotes de ratas. *Paullinia cupana* H.B.K., o guaraná, possui cafeína, a qual é teratogênica em altas doses e afeta o crescimento intra-uterino. Não há estudos a este respeito sobre *Melissa officinalis* L., somente relato de uso popular para indução da menstruação. *Passiflora incarnata* L. não foi teratogênica, mas promoveu contratilidade uterina *in vitro*. *Valeriana officinalis* L não foi fetotóxica, porém retardou a ossificação em ratos. Para *Piper methysticum* G. Forst (kava-kava) não há pesquisas, entretanto várias espécies de *Piper* sp. são utilizadas como abortivas. *Equisetum arvense* L. e *Echinodorus grandiflorus* Mich. não estão asseguradas quanto ao uso na gravidez. Plantas laxativas, como *Rhamnus purshianus* (cáscara-sagrada) e *Senna alexandrina* (sene) possuem antraquinonas que estimulam a contração muscular e são genotóxicas. *Baccharis trimera* (Less) D.C. e *Cynara scolymus* L. não possuem dados disponíveis. *Peumus boldus* (boldo) foi teratogênica em ratos, e *Coleus barbatus* (falso-boldo) afetou a implantação e atrasou o desenvolvimento fetal. Sobre os derivados de alga, agar-agar não possui estudos, *Fucus vesiculosus* L. causa hipotireoidismo no feto o que obstrui suas vias aéreas, e *Spirulina platensis* é rica em ferro, portanto uma boa suplementação para evitar

anemia. Há várias interações medicamentosas que resultam na intensificação, diminuição ou ainda o aparecimento de outro efeito. O uso destas drogas associadas não é autorizado pelos órgãos competentes e não deveria ser prescrito. As mulheres que fazem uso destes complexos emagrecedores, especialmente aquelas em idade reprodutiva, sujeitas a uma gravidez não planejada, devem ser alertadas para os riscos em caso de concepção.

**Palavras-chave:** Complexos emagrecedores. Fármacos. Plantas medicinais. Obesidade. Toxicidade reprodutiva. Gravidez. Teratogênese.

## ABSTRACT

The current standards of beauty have caused an increasing use of multiple drugs complexes to treat the obesity, mainly by women in reproductive age. As the majority of the pregnancy is not planned, this use might result in damage for the embryo/fetus. This study consists of a review in the literature with the aim to analyze the effect of these components in the pregnancy. These associations are composed by stimulants of the central nervous system, the anorectic medications (derived from the amphetamine, as diethylpropione, mazindol and fenproporex) and the antidepressants (generally fluoxetine); by depressants of the central nervous system, the benzodiazepines (as diazepam); by diuretics (as furosemide and hydrochlorothiazide), and by natural products. The amphetamine derivatives might not be teratogenic, however, fenproporex had adverse effects on implantation. Fluoxetine is accumulated in the embryo and it promotes the Neonatal Abstinence Syndrome. Diazepam might cause oral cleft, low weight at birth and neurobehavioral changes. Diuretics, as furosemida, provoked skeletal anomalies in rats due to potassium depletion, and hydrochlorothiazide causes complications in both mother and fetus. About the most medicinal plants, there are few studies about its secure use in the pregnancy. *Hypericum perforatum* L. (hipericum or St. John's wort) did not cause effect in the reproductive parameters, but it promoted lesions in the excretion organs in pups of rats. *Paullinia cupana* H.B.K., guaraná, possesses caffeine, which is teratogenic in high doses and affects the intrauterine growth. There are no studies to this respect on *Melissa officinalis* L., only reports about popular use to induction menstruation. *Passiflora incarnata* L. was not teratogenic, but it promoted uterine contractility *in vitro*. *Valeriana officinalis* L was not fetotoxic, but it delayed the ossification in rats. For *Piper methysticum* G. Forst (kava-kava) does not have research, however some species of *Piper* sp. are used as abortive. *Equisetum arvense* L. and *Echinodorus grandiflorus* Mich. are not assured of its use in the pregnancy. Laxative plants, as *Rhamnus purhianus* (cáscara-sagrada) and *Senna alexandrina* (sene) possess anthraquinones that stimulate the muscular contraction and are genotoxic. *Baccharis trimera* (Less) D.C. and *Cynara scolymus* L. do not possess data available. *Peumus boldus* (boldo) was teratogenic in rats, and *Coleus barbatus* (falso-boldo) affected the implantation and it delayed the fetal development. About alga derivatives, there is no study about agar-agar, *Fucus vesiculosus* L causes hypothyroidism in the fetus which obstructs its aerial ways, and *Spirulina platensis* is rich in iron, being a good supplementary food against anemia. There are interactions between drugs resulting in



the intensification, reduction or still the appearance of another effect. The associated use of these drugs is not authorized by the competent agencies and it would not be prescribed. Women who use this complex to treat of obesity, especially those in reproductive age, which a unplanned pregnancy might occur, must be alerted for the risks in conception case.

Keywords: Complex for treatment of obesity. Drugs. Medicinal plants. Obesity. Reproductive toxicity. Pregnancy. Teratogenicity.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	13
<b>3 RESULTADOS</b> .....	14
<b>3.1 Estimulantes do Sistema Nervoso Central</b> .....	14
3.1.1 Dietilpropiona (anfepramona) .....	15
3.1.2 Mazindol .....	15
3.1.3 Femproporex .....	15
3.1.4 Fluoxetina .....	16
3.1.5 <i>Hypericum perforatum</i> L. ....	18
3.1.6 <i>Paullinia cupana</i> H.B.K. ....	20
<b>3.2 Depressores do Sistema Nervoso Central</b> .....	21
3.2.1 Diazepam .....	21
3.2.2 <i>Melissa officinalis</i> L. ....	24
3.2.3 <i>Passiflora</i> sp. ....	24
3.2.4 <i>Piper methysticum</i> G. Forst .....	24
3.2.5 <i>Valeriana officinalis</i> L. ....	25
<b>3.3 Diuréticos</b> .....	25
3.3.1 Furosemida .....	26
3.3.2 Hidroclorotiazida .....	26
3.3.3 <i>Equisetum arvense</i> L. ....	27
3.3.4 <i>Echinodorus grandiflorus</i> Mich. ....	28
<b>3.4 Laxantes</b> .....	28
3.4.1 <i>Rhamnus purshianus</i> D.C. e <i>Senna Alexandrina</i> Mill. ....	28
3.4.2 Agar-agar .....	29
<b>3.5 Para problemas digestivos e hepáticos</b> .....	29
3.5.1 <i>Baccharis trimera</i> (Less) D.C. ....	29
3.5.2 <i>Cynara scolymus</i> L. ....	29
3.5.3 <i>Peumus boldus</i> Mol. e <i>Coleus barbatus</i> B. ....	29
<b>3.6 Para outros fins</b> .....	30
3.6.1 <i>Fucus vesiculosus</i> L. ....	30
3.6.2 <i>Spirulina platensis</i> .....	31
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente as mulheres são bombardeadas pelos meios de comunicação com imagens de um padrão de beleza bem diferente do habitual. Buscar assemelhar-se a esse modelo quase inatingível de beleza pode ser frustrante para a maioria. Não é somente a auto-estima que pode ser afetada, mas a saúde física e mental também correm sérios riscos.

O controle de peso é um assunto que desperta cada vez mais interesse. Sabe-se hoje que o excesso de peso é devido tanto a fatores genéticos como ambientais. Como os fatores genéticos não podem ser modificados, deve-se procurar entre os fatores ambientais as possíveis causas. Entre elas destacam-se a ingestão alimentar excessiva ou inadequada e a inatividade física (NADVORNY e WANNMACHER, 2004).

A obesidade é uma doença crônica, ocorrendo aumento lento, progressivo e constante do peso ao longo da vida. Ela raramente tem cura, é preciso utilizar medidas paliativas para ser controlada. Existem diversas maneiras de tratá-la, a melhor seria a mudança de comportamento, isto é, uma série de técnicas para modificar a alimentação, conhecer o valor nutritivo dos alimentos e praticar exercícios físicos (BRAY, 1993, 2000).

As estratégias de controle da obesidade tem falhado freqüentemente, causando incertezas sobre qual tratamento é mais eficaz. O insucesso decorre, muitas vezes, da falta de treinamento dos profissionais para motivar seus pacientes a mudar hábitos e também da não adesão destes a determinadas medidas preventivas (NADVORNY e WANNMACHER, 2004).

O uso (e abuso) de drogas para emagrecimento é muito difundido no nosso meio. Na ânsia por resultados imediatos, sem esforços, muitos recorrem indiscriminadamente a esta alternativa. As diversas apresentações destas fórmulas contêm alguns grupos característicos de substâncias. São encontrados, além dos moderadores de apetite, antidepressivos, ansiolíticos, diuréticos e laxantes. Muitos deles não são específicos para o tratamento da obesidade, apesar de, isolada ou conjuntamente, serem prescritos e usados inadvertidamente pelos pacientes (NADVORNY e WANNMACHER, 2004; PROCIANOY, 2001).

Este tipo de associação medicamentosa é utilizado principalmente por mulheres em idade reprodutiva, sendo que uma gravidez inesperada poderia resultar em dano para o feto. O simples fato de perder peso neste período está associado a um aumento da ocorrência de algumas malformações (PROCIANOY, 2001).

O objetivo deste trabalho foi reunir dados da literatura sobre o efeito dos componentes dos complexos emagrecedores sobre a gestação e o desenvolvimento embrionário e fetal a fim de contribuir para o esclarecimento dos riscos e da segurança do uso desses medicamentos em caso de concepção.

## 2 METODOLOGIA

Os constituintes dos complexos emagrecedores foram determinados a partir de receitas de médicos endocrinologistas e através de informações recebidas em farmácias de manipulação. Para avaliar os seus efeitos sobre a gravidez., foram consultados os seguintes bancos de dados: Pubmed, Medline, Science Direct e Micromedex (pelo Micromedex foram acessados o AltMedDex Summary, Drugdex Evaluations, Martindale: The Complete drug reference, PoisinDex Managements e USP DI: Drug Information for the Health Care Professional). Foram cruzados os termos: *obesity, pregnancy, teratogenicity, malformations, medicinal plants, phytotherapy*, e também o nome genérico dos medicamentos: *diethylpropione (anfepramone), mazindol, fenproporex, fluoxetine, diazepam, furosemide, hydrochlorothiazide* e o nome científico das plantas e das algas: *Hypericum perforatum, Paullinia cupana, Melissa officinalis, Passiflora, Piper methysticum, Valeriana officinalis, Equisetum arvense, Echinodorus grandiflorus, Rhamnus purshianus, Senna alexandrina, Agar agar, Baccharis trimera, Cynara scolymus, Peumus boldus, Coleus barbatus, Fucus vesiculosus* e *Spirulina*. Não foi estipulado limite de tempo ou tipo de publicação. Livros clássicos da área, bem como publicações de órgãos de regulamentação como Comissão E e ESCOP foram utilizados.

### 3 RESULTADOS

Os complexos emagrecedores são constituídos por fármacos e por plantas medicinais com diversas propriedades. Há estimulantes do sistema nervoso central (SNC), como o guaraná, derivados de anfetamina, que são anorexígenos, e fluoxetina e hipérico, que são antidepressivos. Há depressores do SNC, atuando como ansiolíticos, e ainda diuréticos, laxantes, plantas que tratam de problemas digestivos e hepáticos e algas para suplementação alimentar e para outros fins.

#### 3.1 Estimulantes do Sistema Nervoso Central

A anfetamina foi o primeiro anorexígeno utilizado no manejo da obesidade, sua ação noradrenérgica inibe o centro da fome no hipotálamo. Trata-se de um supressor de apetite que produziu grande perda de peso em relação ao placebo na maioria dos estudos. O uso demasiado resulta em psicoses e em outras alterações mentais, como alucinações e delírios, e em suscetibilidade ao suicídio. Suas propriedades excitatórias no SNC levaram à procura de derivados que possuíssem o mesmo efeito anorético, mas sem o mesmo potencial de dependência (BRAY, 1993; CURET e HSI, 2002; NADVORNY e WANNMACHER, 2004).

Dietilpropiona (anfepramona), mazindol e femproporex são amplamente utilizados no tratamento da obesidade, embora a razão deste uso seja questionável. A eficácia destes fármacos é curta, por até vinte semanas, não gerando resposta a longo prazo, pois desenvolvem acentuada tolerância farmacodinâmica, com perda da resposta terapêutica em doses habituais (NADVORNY e WANNMACHER, 2004). O uso racional desses medicamentos deve ser por períodos curtos, como auxiliar na perda de peso juntamente com modificações ambientais e prática de exercícios físicos. É indicado para indivíduos hipertensos, diabéticos e/ou com índice de massa corporal superior a  $30\text{kg/m}^2$ , onde o sobrepeso pode afetar a saúde (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006).

Antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina também são estimulantes do SNC presentes nos complexos emagrecedores. Fluoxetina não possui

nenhuma indicação formal para tratar obesidade, embora possa ser útil em casos de pacientes obesos depressivos. A perda de peso máxima é alcançada ao redor de seis a nove meses de utilização, e seu uso prolongado não impede a recuperação do peso (HALPERN e MANCINI, 2005).

Algumas plantas medicinais, como *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-jão ou hipérico) e *Paullinia cupana* Kunth (guaraná) são acrescentadas a estas fórmulas.

### 3.1.1 Dietilpropiona (anfepramona)

É o fármaco derivado da anfetamina mais indicado para terapias iniciais de perda de peso. Possui mínimos efeitos cardiovasculares em relação aos outros (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006). Estudos em animais não resultaram em teratogenicidade. Em humanos, um estudo com 1.232 gestações não evidenciou um aumento nas taxas de malformações congênitas (BRIGGS *et al.*, 1998). No entanto, o uso de medicamentos para perda de peso durante a gravidez e a lactação é desaconselhável, porque pode interferir na nutrição da mãe e, conseqüentemente, na do feto (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006).

### 3.1.2 Mazindol

Estimula intensamente o SNC, o que faz com que não seja a droga de primeira escolha para emagrecer. Entretanto, em casos de pacientes com instabilidade emocional, é usado preferencialmente em relação aos outros, porque parece desenvolver menos efeitos eufóricos que os demais (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006). Estudos em animais demonstraram fetotoxicidade com altas doses, mas pesquisas em humanos não identificaram aumento na ocorrência de malformações (PERES, 2001; PROCIANOY, 2001).

### 3.1.3 Femproporex

Femproporex é uma das drogas anoréticas mais utilizadas, inclusive no Brasil (MOREIRA *et al.*, 2005a). Embora com menor potencial de abuso que a anfetamina e com menos efeitos adversos, quando é desalquilado metabolicamente, detectam-se resultados positivos para anfetamina tanto em animais quanto em humanos (HALPERN e MANCINI, 2003).

A toxicidade materna e a teratogenicidade do femproporex foram avaliadas em camundongas expostas em três períodos de exposição: 30 dias antes do acasalamento, do primeiro ao 14<sup>o</sup> dia da gestação ou 30 dias antes do acasalamento até o 14<sup>o</sup> dia da gestação. As fêmeas receberam 15mg/kg/dia do medicamento por via oral. Baixa toxicidade materna foi constatada, já que não houve diferença no ganho de peso em relação aos controles, nem alteração da motilidade no teste de nado forçado, mas aumento da atividade locomotora no teste de campo aberto. O número de sítios de implantação obtido no grupo tratado foi menor do que no grupo controle, sugerindo que afete o processo de implantação. Perda pós-implantação não foi promovida, e o crescimento intra-uterino não foi afetado. Fetos com pequenos rins foram encontrados (MOREIRA *et al.*, 2005a).

Em seguimento a esse estudo, os filhotes machos de camundongas expostas a mesma dose da droga durante toda a gestação foram avaliados quando adolescentes e adultos (30 e 60 dias de vida, respectivamente) em vários testes de toxicidade, entre eles o teste de campo aberto e de nado forçado. Resultados demonstraram efeitos semelhantes aos antidepressivos, e os adolescentes expostos tenderam a um comportamento mais ativo que o grupo controle ( $p=0,06$ ), indicando uma toxicidade comportamental de longa duração, característica da transmissão dopaminérgica alterada (MOREIRA *et al.*, 2005b).

#### 3.1.4 Fluoxetina

É um fármaco utilizado com indicação aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para casos de depressão, bulimia nervosa, desordem obsessiva-compulsiva e transtorno disfórico pré-menstrual. Entretanto possui algumas reações adversas, algumas delas são os efeitos endócrinos, que resultam na estabilização do peso ou na perda do peso, e os efeitos gastrointestinais, como anorexia. A perda de apetite pode ser observada pela diminuição do



número de refeições ocasionais (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; HALPERN e MANCINI, 2003).

Possui interação medicamentosa com outros componentes das fórmulas emagrecedoras, como o diazepam (aumenta a concentração do diazepam no soro sangüíneo) e o hipérico (potencializa os efeitos serotoninérgicos) (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; HARKNESS e BRATMAN, 2003).

Investigações experimentais foram realizadas com ovelhas no final da gestação para determinar os efeitos da fluoxetina na fisiologia fetal. As ovelhas receberam essa droga durante oito dias, e os fetos foram acompanhados por várias semanas. Fluoxetina causou um aumento do nível plasmático de serotonina, provocando diminuição no fluxo de sangue para o útero e, portanto, na oferta de oxigênio e de nutrientes para o feto. Este pode ser o mecanismo responsável pela redução do crescimento dos fetos e pela indução do parto prematuro. Além disso, como a fluoxetina atravessa a barreira placentária, age diretamente no feto podendo interferir no neurodesenvolvimento (MORRISON *et al.*, 2005).

Wisner *et al.* (1999) revisaram quatro estudos sobre a toxicidade reprodutiva de antidepressivos usados durante a gravidez, onde foram considerados os seguintes parâmetros: o crescimento e a morte fetal, a teratogênese morfológica e comportamental e a toxicidade neonatal. Num destes levantamentos, foi identificada uma taxa maior de parto prematuro e baixo peso ao nascer quando as mães utilizaram fluoxetina ao longo da gravidez. Além disso, uma maior frequência de anomalias menores (sem importância funcional ou estética) foi registrada em crianças expostas à fluoxetina durante toda a gestação e naquelas expostas somente até a 25<sup>a</sup> semana. Contudo esse fármaco não aumentou o risco de morte intra-uterina, nem causou defeitos congênitos mais graves. O desenvolvimento das crianças, em termos de funções cognitivas e de comportamento, não foi alterado. Síndrome de abstinência ocorreu em alguns neonatos cujas mães eram tratadas com o antidepressivo perto do nascimento.

A concentração de fluoxetina e de seu metabólito ativo norfluoxetina foi avaliada em mães expostas à droga no último trimestre de gestação. Foram feitas medidas na mãe no momento do parto, no cordão umbilical, na criança após 48h do nascimento e no leite materno a partir do sexto dia. No segundo dia de idade da criança, a concentração plasmática da droga e do seu metabólito era a mesma medida no cordão umbilical no dia do parto. A concentração

plasmática decrescia progressivamente até o segundo mês. O acúmulo de fluoxetina e, especialmente, de norfluoxetina no feto deve-se ao seu caráter lipofílico e, conseqüentemente, a sua pronta transferência placentária, a meia-vida longa da fluoxetina, de um a quatro dias (determinada no adulto) e a capacidade metabólica limitada do feto para eliminar a droga (KIM *et al.*, 2005).

A exposição *in utero* a inibidores seletivos da recaptação de serotonina pode provocar toxicidade serotoninérgica em 30% dos neonatos, resultando na Síndrome de Abstinência Neonatal. Os sintomas são: choro persistente, irritação, tremores, hipertonia, taquipnéia, taquicardia, febre, distúrbios gastrointestinais (sucção exagerada, regurgitação, vômito e diarreia), do sono e do sistema nervoso autônomo (bocejar, espirrar e fungar), eventos cianóticos e petéquias na face e ao longo do tronco (ANBU e THEODORE, 2006; LEVINSON-CASTIEL *et al.*, 2006; MOSES-KOLKO *et al.*, 2005). Em relação ao desenvolvimento neurológico, avaliando crianças em fase pré-escolar expostas à fluoxetina *in utero*, não foram encontradas alterações no QI global, na linguagem e no comportamento. Entretanto efeitos sutis no desenvolvimento motor foram observados (LEVINSON-CASTIEL *et al.*, 2006).

### 3.1.5 *Hypericum perforatum* L.

Conhecido popularmente como erva-de-são-joão ou hipérico, é utilizado para tratar casos de depressão suave a moderada, com poucos efeitos colaterais (CONOVER, 2002; DUKE, 1985; ESCOP, 2003; SCHENKEL *et al.*, 2003a). Uma de suas indicações secundárias é para diminuição de peso, porque causa perda de apetite (sem comprovação científica) (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; DUKE, 1985). Hipericina, um de seus principais constituintes, tem sido investigado como antiviral para tratar infecção por HIV.

Embora o hipérico seja bastante seguro, reage com diversos fármacos. Por ativar o sistema enzimático do citocromo P-450, ele está envolvido com o metabolismo de muitos medicamentos prescritos simultaneamente, diminuindo o nível sérico destes. Conseqüentemente, problemas sérios podem ocorrer quando associado com outras drogas (BORGES *et al.*, 2005; GREGORETTI *et al.*, 2004). Não pode ser utilizado conjuntamente

com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, diazepam, diuréticos de alça, diuréticos tiazínicos (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; HARKNESS e BRATMAN, 2003; MARTINDALE, 2006).

A sua popularidade e o uso crescente para o tratamento da depressão gerou interesses sobre o seu efeito na gravidez, e vários trabalhos experimentais foram executados.

Foi administrado, misturado ao alimento, 180mg/kg/dia de hipérico (contendo 0,3% de hipericina) a camundongas CD1 desde duas semanas antes da concepção até o parto. Esta dose foi escolhida porque corresponde a dos seres humanos ajustada pela área superficial do corpo e porque mostrou um efeito antidepressivo no camundongo adulto. O tempo gestacional e o tamanho das crias não diferiram entre os grupos tratado e controle. O peso ao nascimento de ratos machos foi significativamente menor no grupo tratado que no placebo. Contudo o peso, o comprimento do corpo e a medida da circunferência da cabeça, avaliados do terceiro dia de nascimento até a idade adulta, aumentaram de uma maneira semelhante nos dois grupos. Nenhuma diferença entre os grupos foi notada em relação ao surgimento dos sinais de maturação física (erupção dos dentes, abertura dos olhos e abertura da vagina ou descida dos testículos para a bolsa escrotal). Os testes comportamentais realizados até a idade adulta não identificaram déficit nas tarefas de aprendizado, na atividade locomotora e no comportamento de ansiedade ou de depressão, nem impacto importante nas funções cognitivas (RAYBURN *et al.*, 2000, 2001a, 2001b).

Foi também realizada a análise histológica dos órgãos da prole exposta ao hipérico. O extrato metanólico com 0,3% de hipericina foi administrado oralmente a ratas Wistar. As doses escolhidas foram 100mg/kg/dia (comparável à dose usual em humanos, baseada na área superficial do corpo) e 1000mg/kg/dia. Cada grupo, inclusive o controle, continha seis animais. Três ratas de cada grupo foram tratadas duas semanas antes de acasalar, durante toda a gestação e até o 21º dia da amamentação. As outras três receberam o extrato somente no período de amamentação. A duração da gestação e o número de filhotes por cria foi similar entre os grupos. Nenhuma diferença significativa foi observada no peso ao nascer ou pós-natal entre os grupos tratados e controle. Parte dos filhotes foram sacrificados no dia do nascimento, e outros, com 21 dias de idade. O fígado, os rins, o coração, os pulmões, o cérebro e o intestino delgado foram coletados e processados para a análise histológica. Lesões foram encontradas no fígado e nos rins dos filhotes, inclusive naqueles expostos somente no

período de amamentação. As lesões foram maiores com a dose mais elevada, entretanto algumas foram evidenciadas também com a dose de 100mg/kg/dia (GREGORETTI *et al.*, 2004).

Em outro trabalho, foi avaliado se *H. perforatum* provoca toxicidade materna, já que este tipo de alteração transitória ou permanente na fisiologia pode causar danos nas crias durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal. Ratas Wistar receberam oralmente, no período de organogênese (nono ao 15º dia gestação), 36mg/kg/dia de extrato seco de Jarsin com 0,4% de hipericina (correspondente à dose terapêutica humana: 1800mg/kg/dia) diluído em 0,5 mL de solução fisiológica e foram sacrificadas no 21º dia de gestação. Os parâmetros avaliados (peso corporal, consumo diário de ração e água, atividade locomotora, piloereção, diarreia, ocorrência de morte e peso do fígado e dos rins) não sugerem toxicidade materna. Além disso, os índices de implantação e de reabsorção não diferiram entre os grupos, assim como a média de fetos por rata (BORGES *et al.*, 2005).

### 3.1.6 *Paullinia cupana* H.B.K.

O guaraná também é usado para perda de peso em combinação com outras drogas, mas a indicação terapêutica aprovada pelo FDA é para diminuir a sensação de fadiga e para inibir o sono. Interage com o diazepam, reduzindo a ação ansiolítica e sedativa, e com o hipérico, potencializando os seus efeitos (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006).

Seus constituintes principais são as metilxantinas, principalmente a cafeína. Nos Estados Unidos, o FDA orienta que mulheres grávidas limitem o consumo de cafeína ou de fármacos ou bebidas que a contém. Esta recomendação é baseada em investigações experimentais, e o efeito da cafeína sobre a gravidez humana ainda é controverso (FOSTER e TYLER, 1999; MARTINDALE, 2006; RATES, 2003).

A cafeína atravessa a barreira placentária e alcança concentrações no sangue e nos tecidos do feto similares à concentração materna. Pesquisas com animais demonstraram que a exposição a altas doses pode aumentar o risco de aborto espontâneo, prejudicar o crescimento intra-uterino e promover arritmias fetais. Os estudos epidemiológicos identificaram problemas

na fertilidade, ocorrência de abortos espontâneos, de malformações e de efeitos comportamentais, além de retardo no crescimento fetal (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; CONOVER, 2002; CHRISTIAN e BRENT, 2001; DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; USP DI, 2006).

### 3.2 Depressores do Sistema Nervoso Central

A classe de fármacos depressores do SNC mais utilizada nos complexos emagrecedores são os benzodiazepínicos, principalmente o diazepam. Eles exercem seus efeitos por potencializarem a ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) ao aumentar a sua afinidade pelos receptores (RANG *et al.*, 2004). Algumas plantas medicinais com atividade ansiolítica também são incluídas nas formulações.

#### 3.2.1 Diazepam

É utilizado com aprovação pelo FDA para ansiedade, para sedação, para relaxamento muscular e ainda para tratamento da epilepsia e de casos agudos de síndrome de abstinência do álcool. É um fármaco de meia-vida longa (cerca de 34h), e uma consequência de seu uso é a dependência física e psíquica, relacionada com a dose empregada e o tempo de tratamento. Este medicamento interage com a fluoxetina, aumentando a concentração sérica do ansiolítico; com kava-kava e maracujá, potencializando o efeito depressor sobre o SNC; com valeriana, que, além de aumentar a depressão do SNC, pode reduzir a atividade do benzodiazepínico, e com hipérico e cafeína, os quais reduzem a atividade ansiolítica e sedativa (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; HARKNESS e BRATMAN, 2003; NICOSIA *et al.*, 2003).

Os primeiros estudos de caso-controle sugeriram que a exposição ao diazepam *in utero* poderia promover aborto, prejudicar o crescimento fetal e produzir fenda labial, fenda palatina e alterações neurocomportamentais. Estudos posteriores, com amostras maiores, não evidenciaram teratogenicidade. Se realmente existe essa associação, o risco seria baixo, sendo

0,2% para fenda palatina e de 0,4% para fenda labial com ou sem palato fendido (BRIGGS *et al.*, 1998; PERES, 2001).

Dolovich *et al.* (1998) revisaram a literatura científica publicada entre 1966 e 1997 sobre a exposição a benzodiazepínicos, principalmente ao diazepam, durante o primeiro trimestre de gestação. Em algumas investigações com animais, foram detectadas fenda labial, fenda palatina e anomalias esqueléticas. E, em alguns estudos em humanos, a exposição materna ao diazepam aumentou a incidência de fendas labial e palatina. Relatórios posteriores indicaram que os benzodiazepínicos são causas de malformações e de uma síndrome similar à síndrome alcoólica fetal, afetando o crescimento e o SNC. No entanto, muitos outros contestam esses achados. Os autores realizaram uma meta-análise de estudos de coorte e de caso-controle para avaliar se há uma associação entre a exposição *in utero* aos benzodiazepínicos no primeiro trimestre e a incidência de malformações severas, fendas orais, malformações cardíacas e malformações do sistema nervoso. Analisando sete estudos de coorte, a exposição fetal aos benzodiazepínicos não foi associada com malformações severas (OR = 0,90; CI = 0,61 a 1,35). Entretanto quatro estudos de caso-controle mostraram associação (OR = 3,01; CI = 1,32 a 6,84). A análise estatística dos dados de três estudos de coorte não verificou um aumento das chances desses medicamentos produzirem fendas orais (OR = 1,19; CI = 0,34 a 4,15), enquanto seis estudos de caso-controle resultaram um aumento pequeno, mas significativo do risco (OR = 1,79; CI = 1,13 a 2,82). Em relação às malformações cardíacas, um estudo caso-controle encontrou associação, e outro não. Tendo somente um estudo para análise, não foi identificada associação com malformações do sistema nervoso, não confirmando a síndrome benzodiazepínica.

Um estudo caso-controle sobre o desenvolvimento somático foi feito no período de 1985 a 1990, acompanhando neonatos em três clínicas obstétricas de Budapeste (Hungria). As mães receberam doses clínicas do diazepam (um a três comprimidos de 5mg por dia; dose cumulativa mínima de 50mg), em diferentes trimestres da gestação, para tratamento de ameaça de aborto ou de trabalho de parto prematuro. Ao nascimento, ambos os sexos apresentaram um baixo peso, entretanto, no oitavo mês de vida, este resultado foi verificado somente nas meninas. Além disso, houve uma correlação entre o trimestre do tratamento e o peso médio e o comprimento ao nascimento. Quando ministrado no terceiro trimestre, provocou uma diminuição nesses parâmetros. Após o oitavo mês, o peso não diferiu em

relação ao trimestre em que foi utilizada a droga. Não foi constatada uma relação entre a dose e o efeito sobre o peso e o comprimento do corpo (CZEIZEL *et al.*, 1999).

Há evidências de alterações no neonato relacionadas ao uso prolongado e em altas doses pela gestante. Duas síndromes neonatais podem ocorrer. A *floppy infant syndrome* está associada ao acúmulo do fármaco na circulação fetal e é caracterizada por hipotonia, letargia e dificuldades de sucção, além de hipotermia e depressão respiratória. A síndrome de abstinência está relacionada à abrupta diminuição dos níveis séricos do diazepam no recém-nascido em consequência do parto e consiste em tremores, irritabilidade, hipertonicidade, diarreia, vômito e sucção vigorosa (BRIGGS *et al.*, 1998; GONZALES DE DIOS *et al.*, 1999; McELHATOON, 1994).

O diazepam pode induzir dessensibilização do receptor GABA que é expresso durante a vida pré-natal, e isto implicaria em comportamento alterado e em hipersensibilidade a convulsões quando adulto. Um estudo foi delineado para verificar a influência do tratamento pré-natal ou pós-natal com diazepam em ratos. Foram avaliados o desenvolvimento dos reflexos neonatais, como parâmetro do índice de maturação do cérebro, e a suscetibilidade à convulsão induzida por pentilenotetrazol no adulto. Ratas Wistar foram injetadas intraperitonealmente com 2,5mg/kg/dia de diazepam entre os dias 14 e 21 da gestação. A prole mostrou atraso nos reflexos. Com 50 dias de idade, os ratos machos mostraram uma sensibilidade maior ao pentilenotetrazol comparado aos controles. Em contraste, as fêmeas mostraram uma suscetibilidade diminuída para convulsionar. A maioria dos reflexos nos filhotes expostos ao fármaco durante a vida neonatal foi similar ao dos controles, embora alguns tenham sido atrasados. Na vida adulta, as ratas expostas no início do período neonatal mostraram também resistência para convulsão induzida por pentilenotetrazol em comparação com os machos. Estes resultados sugerem que a exposição ao diazepam, nessa dose, induz longas mudanças comportamentais que podem ser influenciadas por fatores dependentes do sexo. A resposta retardada dos reflexos pode indicar uma alteração dos mecanismos embriológicos responsáveis pelo desenvolvimento correto do SNC (NICOSIA *et al.*, 2003).

A influência da exposição pré-natal ao diazepam no desempenho da aprendizagem e da memória também foi avaliada. Ratas que receberam, subcutaneamente, 1,5mg/kg/dia do 14º ao 20º dia da gestação tiveram prole com grande déficit no desempenho da aprendizagem,

diminuição na atividade locomotora e modificação na emotividade e na ansiedade. O aumento do cuidado materno, provocado pela separação materna por 15 min entre o segundo dia e o 21º após o nascimento, atenuou as alterações induzidas pela exposição pré-natal em todos os padrões de comportamento. Os ratos separados das mães em relação aos não separados mostraram uma melhoria no desempenho da aprendizagem e uma diminuição na emotividade (CANNIZZARO *et al.*, 2005).

### 3.2.2 *Melissa officinalis* L.

A melissa é utilizada como ansiolítico, sedativo e para desordens digestivas (BLUMENTHAL, 1998; ESCOP, 2003). Na Itália, as folhas e as flores são usadas como emenagogas (FARNSWORTH *et al.*, 1975). Não há nenhum estudo sobre possíveis riscos na gravidez (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; ESCOP, 2003; NORDENG e HAVNEN, 2005).

### 3.2.3 *Passiflora* sp.

O maracujá é incluído nas formulações para emagrecimento por ser um ansiolítico, mas interage com os benzodiazepínicos (USP DI, 2006; ZUANASSI, 2003). Em um estudo de toxicidade reprodutiva com 400mg/kg/dia do extrato de *Passiflora incarnata* L. administrado entre os dias 7 e 17 da gestação, não foram observados efeitos adversos nas ratas nem teratogenicidade (POISINDEX MANAGERMENTS, 2006). Entretanto o extrato hidroalcoólico de *P. incarnata* (400 a 1600µg/mL) promoveu contrações uterinas *in vitro* (SADRAEI *et al.*, 2003). Além disso, não há nenhum dado referente a segurança do seu uso neste período (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; ESCOP, 2003).

### 3.2.4 *Piper methysticum* G. Forst



Conhecida popularmente como kava-kava, possui atividades ansiolítica e sedativa (SCHENKEL *et al.*, 2003a), mas tem potencial para dependência e interação com benzodiazepínicos. Ocorrem alguns efeitos adversos gastrointestinais com a sua utilização, como perda de peso. Nenhum dado está disponível sobre os possíveis efeitos da exposição deste agente durante a gravidez (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; BLUMENTHAL, 1998; HARKNESS e BRATMAN, 2003; POISINDEX MANAGERMENTS, 2006).

No entanto, várias espécies de *Piper* sp. são utilizadas como contraceptivas, emenagogas e/ou abortivas (FARNSWORTH *et al.*, 1975; PIYACHATURAWAT *et al.*, 1982).

### 3.2.5 *Valeriana officinalis* L.

É utilizada como ansiolítico e sedativo. O efeito sedativo é devido aos valepotriatos e sesquiterpenos. No entanto, os valepotriatos são citotóxicos (LINDAHL e LINDWALL, 1989; VON DER HUDE *et al.*, 1986). Valeriana interage com os benzodiazepínicos. Não há nenhuma evidência científica de que seja segura durante a gestação (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; ESCOP, 2003). Uma mistura de valepotriatos, administrada a ratas por 30 dias, não alterou a duração do ciclo estral nem o índice de fertilidade. Não foram encontradas fetotoxicidade e malformações externas, mas, nas doses maiores (12 e 24mg/kg), verificou-se um aumento no número de fetos com retardo na ossificação. O desenvolvimento pós-natal não foi afetado (TUFIK *et al.*, 1994).

## 3.3 Diuréticos

Os diuréticos mais utilizados nos complexos emagrecedores são a furosemida e a hidroclorotiazida. Algumas plantas com esta mesma atividade podem estar presentes.

Diuréticos em geral não são indicados na gravidez, principalmente nos casos de reduzida perfusão útero-placentária (pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento intra-uterino),

porque causam depleção do volume sanguíneo, diminuindo a perfusão e, conseqüentemente, afetando a nutrição do feto (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006). Se o seu uso terapêutico for imprescindível, é preferível não iniciar o tratamento após a metade do período gestacional, quando uma diminuição abrupta no volume de sangue prejudicaria a perfusão necessária na gravidez adiantada (SCOTT BARRILLEAUX e MARTIN, 2002).

Outro problema dos diuréticos é que elevam os níveis de ácido úrico, assim os resultados em exames de urina da mãe podem ser interpretados equivocadamente, dificultando o diagnóstico diferencial de pré-eclâmpsia, onde também há hiperuricemia (SCOTT BARRILLEAUX e MARTIN, 2002).

### 3.3.1 Furosemida

É um diurético de alça, ministrado oralmente para tratar hipertensão e edema em caso de insuficiência cardíaca congestiva ou de insuficiência renal. O uso destes diuréticos durante a gravidez não é recomendado, exceto no tratamento de insuficiência cardíaca com edema pulmonar. Seu uso durante a gestação humana não foi associado com efeitos teratogênicos, mas complicações metabólicas como hiponatremia e hiperuricemia neonatal são decorrentes (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006).

Furosemida, nas doses de 37, 50, 75, 150 ou 300 mg/kg, foi administrada a ratas do sexto ao 17º dia de gestação. Houve um aumento na incidência de anomalias esqueléticas nos fetos relacionada à dose. As causas das anomalias provavelmente são a hipocalcemia e a alcalose metabólica produzidas pelo fármaco, porque, quando foi fornecida uma solução de cloreto de potássio, o desenvolvimento dos fetos foi normal (MOSER e PROCIANOY, 2001; ROBERTSONA *et al.*, 1981).

### 3.3.2 Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida é um diurético tiazínico, utilizado oralmente para tratar hipertensão e edema em caso de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou cirrose hepática. Esta classe de diuréticos não é recomendada para ser usada no período de gravidez (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006).

Foi avaliado o efeito de hidroclorotiazida sobre o desenvolvimento da prole de camundongas e ratas. A administração foi realizada no período da organogênese: sexto ao 15º dia gestacional. As camundongas receberam doses orais de 0, 300, 1000 ou 3000 mg/kg/dia, e as ratas receberam 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg/dia. No final da gestação, 17º dia para camundongas e 20º dia para ratas, as fêmeas foram laparotomizadas. Os fetos foram analisados para malformações externas, viscerais e esqueléticas. Nas camundongas, foram notados sinais de desidratação, piloereção, letargia e perda de peso num único dia. Nas ratas, o ganho de peso foi diminuído com a dose de 1000mg/kg/dia. A hidroclorotiazida não promoveu embriofetotoxicidade, nem mortalidade pré-natal. Não afetou o crescimento fetal ou o desenvolvimento morfológico (GEORGE *et al.*, 1995).

Os dados publicados para o uso de diuréticos tiazínicos no primeiro trimestre de gestação não sugerem que sejam teratogênicos (YARIS *et al.*, 2004). Entretanto o seu uso durante a gravidez tem sido associado com várias complicações maternas, incluindo desequilíbrio eletrolítico, hiperglicemia, hiperuricemia e pancreatite. Por cruzarem livremente a placenta, podem causar vários efeitos adversos no feto, como hiperglicemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, decréscimo no peso, trombocitopenia e até mesmo morte (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; MOSER e PROCIANOY, 2001; SCOTT BARRILLEAUX e MARTIN, 2002).

### 3.3.3 *Equisetum arvense* L.

Planta mais conhecida como cavalinha, é diurética, adstringente e hipoglicemiante. Reage com outros diuréticos e com laxantes. Sua documentação científica é limitada, apesar de ser utilizada há muito tempo na medicina tradicional. Evidências de sua segurança na gravidez não são disponíveis (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; NORDENG e HAVNEN, 2005; SCHENKEL *et al.*, 2003b).

### 3.3.4 *Echinodorus grandiflorus* Mich

Conhecida como chapéu-de-couro ou chá mineiro. Além da atividade diurética, tem ação anti-reumática (SIMÕES *et al.*, 1995). Sua utilização na gravidez não foi reportada.

## 3.4 Laxantes

Como laxantes geralmente são utilizados plantas medicinais e derivados de algas.

### 3.4.1 *Rhamnus purshianus* D.C. e *Senna alexandrina* Mill.

Estas plantas, mais conhecidas popularmente por cáscara-sagrada e sene, respectivamente, são laxantes estimulantes. Os principais constituintes são as antraquinonas, que aumentam o peristaltismo e possuem risco genotóxico. Durante a gravidez, o efeito irritante destes laxantes pode promover contrações uterinas. Portanto, devem ser evitadas, principalmente durante o primeiro trimestre (BELEW, 1999; BLUMENTHAL, 1998; ESCOP, 2003; FALKENBERG, 2003). *S. alexandrina* é usada na Índia para contracepção (FARNSWORTH *et al.*, 1975).

O uso concomitante destas drogas com diuréticos tiazínicos intensifica a hipocalemia, agravando o desequilíbrio de eletrólitos (BLUMENTHAL, 1998; ESCOP, 2003). Além disso, as plantas contendo antraquinonas podem diminuir a absorção de drogas (FUGH-BERMAN, 2000).

### 3.4.2 *Agar-agar*

É um polissacarídeo de algas utilizado como supressor do apetite, devido à sensação de saciedade, e como laxativo mecânico, porque forma um gel espesso, não absorvível, que aumenta o volume e a hidratação do bolo fecal, regularizando o trânsito intestinal (VON POSER, 2003). Não há estudos sobre seu efeito na gravidez.

### **3.5 Para problemas digestivos e hepáticos**

As formulações podem conter plantas que auxiliam na emulsificação dos lipídios, como *Baccharis trimera* (Less) D.C. (carqueja), *Cynara scolymus* L. (alcachofra), *Peumus boldus* Mol. (boldo ou boldo-do-chile) e *Coleus barbatius* (falso-boldo).

#### **3.5.1 *Baccharis trimera* (Less) D.C.**

Não há estudos que verifiquem a segurança do seu uso na gravidez (SIMÕES *et al.*, 1995). No Paraguai, o chá da carqueja ou o mate com as suas folhas e ramos é tomado antes ou depois da menstruação como contraceptivo (HNATYSZYN *et al.*, 1974).

#### **3.5.2 *Cynara scolymus* L.**

A alcachofra, além de tratar problemas digestivos e hepáticos, tem comprovação para tratar hiperlipidemia (CARVALHO *et al.*, 2003; ESCOP, 2003). Não há dados disponíveis sobre o seu efeito na gravidez (ESCOP, 2003).

#### **3.5.3 *Peumus boldus* Mol. e *Coleus barbatius* B.**

Foi relatado que doses elevadas do extrato hidroalcoólico das folhas (800mg/kg/dia) de *P. boldus* causou abortos e teratogenicidade em ratas previamente tratadas. Também

verificou-se alterações no nível sanguíneo de bilirrubina, colesterol, glicose, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e uréia. Não houve modificações histológicas (ALMEIDA *et al.*, 2000). Devido à falta de conhecimento dos mecanismos de ação das diferentes substâncias presentes, sugere-se restrição ou suspensão de seu uso, principalmente no primeiro trimestre de gravidez (ALTMEDDEX SUMMARY, 2006; CAMPESATO, 2005; ESCOP, 2003).

*C. barbatus* (falso-boldo) é freqüentemente confundido com o *P. boldus*, sendo amplamente utilizado no Brasil, inclusive no Rio Grande do Sul, para desordens digestivas e hepáticas (SIMÕES *et al.*, 1995). É também usado como emenagogo e abortivo (FARNSWORTH *et al.*, 1975). O extrato hidroalcoólico, nas doses de 220, 440 e 880mg/kg/dia (10, 20 e 40 vezes a dose terapêutica), foi testado em ratas Wistar, nos dias 0 a 5 de gestação (período pré-implantação) e nos dias 6 a 15 (período da organogênese). As fêmeas foram laparotomizadas no 20º dia de gestação para avaliar os parâmetros reprodutivos. Quando administrado antes do período de implantação, o extrato, na maior dose, causou diminuição no número de sítios de implantação e de fetos. A perda pré-implantação foi de 22,05%, enquanto, no grupo controle, era de 2,63%. Nos grupos tratados com a maior dose, no período pré-implantação e no período organogênico, a análise dos fetos revelou um aumento na incidência de variações esqueléticas e uma redução do número de centros de ossificação dos fetos, o que indica atraso no desenvolvimento fetal (ALMEIDA e LEMONICA, 2000).

### **3.6 Para outros fins**

As algas auxiliam no emagrecimento porque suprimem o apetite ao dar uma sensação de plenitude gástrica e ao retardar o esvaziamento gástrico. Além disso, diminuem a absorção de glicídios e lipídios (VON POSER, 2003).

#### **3.6.1 *Fucus vesiculosus* L.**

É um polissacarídeo de algas utilizado para casos de obesidade, doenças de tireóide, arterosclerose e desordens digestivas. Acredita-se que sua ação seja através da estimulação da produção de hormônios da tireóide, atribuída ao teor de iodo que possui. A dose máxima diária recomendada é de 150µg, doses maiores podem induzir ou agravar o hipertireoidismo (BLUMENTHAL,1998; FOSTER e TYLER, 1999; VON POSER, 2003).

Seu uso na gravidez não é recomendado. São contra-indicados preparados contendo iodo na gestação porque o iodo cruza a placenta e pode interferir na síntese fetal dos hormônios da tireóide. A redução destes causa hipotireoidismo e aumento da secreção do hormônio somatotrófico. Isto estimula o crescimento da glândula tireóide podendo produzir bócio. O bócio congênito tem sido apontado como responsável pela obstrução fatal das vias aéreas no período neonatal. O iodo é também secretado no leite podendo resultar em bócio e em hipotireoidismo na criança lactente (NIEBYL, 1989).

### 3.6.2 *Spirulina platensis*

Contém 50-70% de proteínas digestivas com todos os aminoácidos essenciais, vitaminas e minerais. Seu uso para emagrecer é supostamente devido ao conteúdo do aminoácido fenilalanina que afeta o centro da fome no cérebro. Outra teoria diz que a spirulina aumenta os níveis de glicose no sangue suficientemente para influenciar esse centro (FOSTER e TYLER, 1999).

*Spirulina* contém quantidade substancial de ferro, e tem sido reportado que é eficiente na regeneração da hemoglobina. Foi estudado o efeito de *S. platensis* administrada durante a gestação e a lactação nos níveis de ferro de ratas. Foram considerados a concentração de hemoglobina e os níveis séricos de ferro e de ferritina. As ratas foram alimentadas com cinco dietas diferentes. As dietas que tinham *Spirulina* sozinha ou em combinação com glúten de trigo resultaram em índices significativamente maiores de armazenamento do ferro e do conteúdo de hemoglobina na primeira metade da gestação e na lactação. Portanto, parece ser eficaz na melhora dos níveis de ferro nestes períodos, sendo uma boa suplementação para combater a anemia (KAPOOR e MEHTA, 1998).

Para avaliar a toxicidade reprodutiva, *Spirulina maxima* foi incorporada à dieta de camundongas CD1 nas concentrações de 0, 10, 20 e 30%. O tratamento consistiu em dois períodos diferentes: por duas semanas e durante o período de acasalamento e da gestação ou do 15º dia gestacional até o 21º dia pós-parto. Não houve nenhum efeito adverso na performance reprodutiva, na taxa de prenhez, no número de corpos lúteos, de reabsorções e de fetos vivos e mortos. A análise dos fetos para malformações/anomalias externas, viscerais e esqueléticas não identificou teratogenicidade. A performance reprodutiva da geração F1 foi normal. Pode-se concluir que *Spirulina* não é tóxica para a reprodução (CHAMORRO *et al.*, 1997).

Quando foi administrada a camundongas e ratas na concentração acima de 30% nas suas dietas, nenhum efeito adverso sobre o peso ou viabilidade dos filhotes foi encontrado, nem problemas no desenvolvimento morfológico foi reportado (FOSTER e TYLER, 1999).



## 4 DISCUSSÃO

Um dos maiores equívocos da atualidade tem sido a "ditadura da beleza" que estabelece como ideal estético modelos magérrimos, quase doentios. As pessoas não identificadas com este padrão de beleza são discriminadas na vida pessoal e profissional. Administrar o preconceito, às vezes, desde criança, não é tarefa fácil. Na adolescência, uma fase delicada devido às mudanças físicas e psicológicas, é mais complicado ainda. Para o sexo feminino, onde a aparência física é relevante, é pior. As mulheres acabam se sentindo feias devido à auto-estima prejudicada e arquivam, no inconsciente, conflitos que tiram a alegria de viver.

Preocupar-se com o peso é natural e saudável, já que a obesidade leva a uma série de complicações, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, mas é preciso estabelecer um limite para que isso não se torne uma obsessão. A busca do emagrecimento pode ter conseqüências negativas, como o consumo exagerado de medicamentos e associações e a ocorrência de transtornos alimentares, como anorexia e bulimia.

A decisão sobre usar ou não drogas para emagrecer deve ser tomada pelo profissional competente, baseada na avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos envolvidos. Como já está bem comprovado que o excesso de peso pode trazer sérios problemas para a saúde, na maior parte dos casos esta relação é favorável, desde que realmente a pessoa esteja obesa. Entretanto muitas pessoas que procuram atendimento médico para emagrecer estão dentro da faixa de peso considerada normal. Nestes casos, em que o problema se resume à estética, questiona-se a conveniência de usar medicamentos. As diretrizes das principais entidades internacionais de obesidade são unânimes em recomendar o uso medicamentoso para pacientes com índice de massa corporal maior que  $30\text{kg}/\text{m}^2$  ou  $25\text{kg}/\text{m}^2$  quando há alguma doença associada, como diabetes, hipertensão ou hipercolesterolemia (HALPERN e MANCINI, 2003)

O uso de complexos emagrecedores é feito geralmente por mulheres em idade reprodutiva. Como uma grande parte das gestações não são planejadas, a mulher, antes de ter conhecimento da sua gravidez, pode expor o embrião a essas substâncias justamente no período mais crítico do desenvolvimento: até a oitava semana, quando termina a organogênese. As conseqüências podem ser um efeito embriotóxico, a inibição da

implantação, o surgimento de malformações e/ou de anomalias. Os efeitos sobre o feto dependem do fármaco, da época de exposição durante a gestação, da frequência e da dose total. Os medicamentos administrados depois da fase de organogênese, ou seja, durante o segundo e terceiro trimestres, portanto, no período fetal, pouco provavelmente produzirão malformações, ainda que alguns possam alterar o crescimento normal dos órgãos e interferir no crescimento e no ganho do peso do feto (MOORE e PERSAUD, 2004; SCHÜLER-FACCINI *et al.*, 2001).

Além disso, para muitos medicamentos incluídos nos complexos não há informações em relação à segurança do seu uso durante a gestação e, para outros, os dados disponíveis são contraditórios. O ideal é evitar qualquer tipo de medicamento principalmente durante o primeiro trimestre e, em especial, as associações, porque podem potencializar os efeitos adversos sobre o embrião/feto.

Os fármacos derivados da anfetamina são prescritos nestas preparações. Infelizmente, há poucos estudos disponíveis avaliando a eficácia, tolerância e segurança do uso a longo prazo de derivados da anfetamina (HALPERN e MANCINI, 2005). Danos maiores não foram encontrados com o uso destes na gravidez, mas resultados encontrados com o femproporex sugerem que possa afetar o processo de implantação (MOREIRA *et al.*, 2005a).

A fluoxetina, introduzida no mercado nos anos 80, é largamente aplicada para o tratamento de depressão na gravidez por apresentar baixos efeitos na mãe e pela sua segurança em relação às outras classes de antidepressivos. No entanto, sua transferência placentária é rápida e sua meia-vida é longa, acumulando-se no feto e causando a Síndrome de Abstinência Neonatal em 30% dos nascimentos (ANBU e THEODORE, 2006; KIM *et al.*, 2005; LEVINSON-CASTIEL *et al.*, 2006; MOSES-KOLKO *et al.*, 2005).

O diazepam é frequentemente incluído nos complexos com o objetivo de diminuir os efeitos excitatórios provocados pelos estimulantes. Embora haja vários trabalhos a respeito do uso de benzodiazepínicos na gestação, os dados a respeito da teratogenicidade e da sua ação no desenvolvimento e no comportamento pós-natal ainda não estão bem claros (CANNIZZARO *et al.*, 2005). Briggs *et al.* (1998) citaram alguns estudos sobre o diazepam como responsável por fendas labiais e palatinas, os quais consideravam o risco baixo: apenas 0,4% para fenda labial e 0,2% para fenda palatina. No entanto, se comparados com a taxa de

incidência das fendas orais na população em geral, que são 0,1% para fenda labial e 0,04% para fenda palatina (MOORE e PERSAUD, 2004), esse risco não pode ser menosprezado. Além disso, na metanálise realizada por Dolovich *et al.* (1998), foi identificado um risco significativo da ocorrência destas malformações nos estudos de caso-controle. Embora não tenham encontrado associação na análise estatística dos estudos de coorte. Investigações experimentais demonstraram que a exposição pré-natal a esta substância altera os mecanismos embriológicos responsáveis pelo desenvolvimento correto do SNC causando mudanças neuro-comportamentais. Devido aos relatos de risco de teratogenicidade, este fármaco deve ser evitado no primeiro trimestre de gestação e, por causa da toxicidade neonatal, seu uso no terceiro trimestre também deve ser cauteloso (CANNIZZARO *et al.*, 2005; IQBAL *et al.*, 2002; NICOSIA *et al.*, 2003).

O emprego de diuréticos na gravidez não é aconselhado porque provoca a depleção do volume sanguíneo, diminuindo a perfusão útero-placentária e, conseqüentemente, prejudicando o crescimento e o desenvolvimento fetal. Este uso não tem sido associado a efeitos teratogênicos (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006). Contudo furosemida, por causar hipocalcemia e alcalose metabólica, resultou em anomalias esqueléticas em ratos. Por isso, somente pode ser utilizada na gestação se for ministrado um suplemento de potássio concomitantemente (ROBERSTONA *et al.*, 1981; MOSER e PROCIANOY, 2001). Hidroclorotiazida causa várias complicações na mãe e no feto, devendo de preferência ser evitada (DRUGDEX EVALUATIONS, 2006; MOSER e PROCIANOY, 2001).

Além dos fármacos, os complexos emagrecedores são constituídos por várias plantas medicinais. A fitoterapia mostrou uma grande ascensão durante os anos 90, necessitando aumento do nível de conhecimento a respeito da sua eficácia e da sua segurança. Inclusive, na Alemanha, os médicos prescrevem ervas a 60-70% de seus pacientes. A Organização Mundial da Saúde recomenda que o uso histórico e cultural deve ser combinado com a pesquisa científica ao avaliar a qualidade, a eficácia e a segurança destes produtos (BELEW, 1999).

O consumo de fitoterápicos na gravidez está crescendo, o que é preocupante, porque muitos destes agentes são utilizados sem prescrição médica e sem conhecimento de seus riscos. Parece haver uma opinião implícita que, porque é natural, é seguro. Há geralmente dados insuficientes a respeito dos efeitos das preparações fitoterápicas na gestação. Muitas vezes a única informação vem das pesquisas em animais e freqüentemente com altas doses.

Assim, além da dificuldade de extrapolar os resultados para humanos, tem que se considerar a possibilidade dos efeitos teratogênicos terem sido devidos à toxicidade materna. Os produtos de origem vegetal podem ter efeitos prejudiciais na gravidez ou no trabalho de parto, ter interações com outros medicamentos e complicações potenciais para o feto. Na ausência de dados adequados de segurança, não é recomendado o uso destes produtos durante a gravidez (CONOVER, 2002; PINN e PALLETT, 2002).

O *Hypericum perforatum* L. (hipérico ou erva-de-são-joão), adicionado nas formulações, apresenta propriedades de inibidores seletivos da recaptção de serotonina através da hipericina e pseudohipericina. Estes são dois de, no mínimo, dez componentes que podem contribuir para a sua ação. Possuem uma meia-vida de eliminação, em humanos, de 32 a 72h e de 14 a 46h, respectivamente. A longa meia-vida de ambos indica um acúmulo no feto em uma exposição prolongada. Isto geralmente ocorre porque o hipérico, para ser efetivo para depressão, deve ser utilizado por, no mínimo, quatro semanas. Os trabalhos experimentais não identificaram efeitos adversos nos parâmetros reprodutivos, no crescimento e na maturação física da prole, nem no comportamento e nas funções cognitivas (RAYBURN *et al.*, 2000, 2001a, 2001b). Entretanto a análise histológica revelou danos no fígado e nos rins (justamente nos órgãos de excreção) dos filhotes de ratas expostas na gestação e/ou na lactação (GREGORETTI *et al.*, 2004). Não há estudos durante a gravidez humana e, até que seus efeitos sejam melhor compreendidos, recomenda-se que seja utilizado com cuidado por mulheres grávidas (CONOVER, 2002).

*Paullinia cupana* Kunth (guaraná) possui entre os seus principais constituintes a cafeína, a qual foi investigada em altas doses em animais, verificando-se abortos espontâneos, problemas de crescimento e arritmias fetais. Contudo é preciso mais estudos sobre a cafeína em doses mais baixas, mais próximas às usuais para avaliar a sua segurança na gravidez (CHRISTIAN e BRENT, 2001)

As plantas ansiolíticas que podem estar presentes nos complexos emagrecedores são *Melissa officinalis* L. (melissa), *Passiflora* sp. (maracujá), *Piper methysticum* G. Forst (cava-cava) e *Valeriana officinalis* L. (valeriana). Se o emprego popular da melissa para induzir a menstruação tiver comprovação científica, alguma ação abortiva também pode ser esperada. No caso do maracujá, um estudo identificou atividade espasmódica em útero isolado de ratas, com a *P. incarnata*, usada no Irã e em alguns outros países como emenagoga e abortiva

(SADRAEI *et al.*, 2003). Valeriana, administrada a ratas, não promoveu fetotoxicidade, porém houve retardo na ossificação com altas doses administradas (TUFIK *et al.*, 1994). Não há estudos disponíveis sobre possíveis riscos de kava-kava na gravidez. Entretanto várias espécies do gênero *Piper* sp. são usadas como abortivas (FARNSWORTH *et al.*, 1975; PIYACHATURAWAT *et al.*, 1982).

As plantas diuréticas como *Equisetum arvense* L. (cavalinha) e *Echinodorus grandiflorus* Mich. (chapéu-de-couro ou chá mineiro) não estão asseguradas quanto ao seu uso na gravidez, portanto não devem ser utilizadas.

Plantas laxativas, como *Rhamnus purshianus* D.C. (cáscara-sagrada) e *Senna alexandrina* Mill. (sene), estão presentes nas formulações na crença de que contribuam para a perda de peso. Esta perda é consequência da diarreia induzida pelo laxante e pode provocar uma grande perda de água e eletrólitos. A cessação do tratamento é seguida pela restauração do peso (MÜLLER-LISSNER e KAMM, 2005). Laxantes estimulantes são contra-indicados na gravidez por possuírem antraquinonas, que estimulam a contratilidade muscular e são citotóxicas (BELEW, 1999; BLUMENTHAL, 1998; ESCOP, 2003; FALKENBERG, 2003).

Plantas utilizadas para problemas digestivos e hepáticos ajudam a emulsionar as gorduras. Não há dados disponíveis sobre o efeito na gravidez de *Baccharis trimera* (Less) D.C. (carqueja) e *Cynara scolymus* L. (alcachofra). Logo, devem ser evitadas. *Peumus boldus* Mol. (boldo) causou abortos e efeitos teratogênicos em fetos de ratas previamente tratadas (ALMEIDA e XAVIER, 2000). *Coleus barbatus*, freqüentemente confundido com o verdadeiro boldo, mostrou um efeito antiimplantação em ratas e provocou um atraso no desenvolvimento fetal (ALMEIDA e LEMONICA, 2000). Assim deve ser evitado o seu consumo durante a gestação, tanto antes da implantação quanto no período organogênico.

*Fucus vesiculosus* L. é um polissacarídeo de algas que deve ser evitado na gravidez porque interfere na síntese dos hormônios da tireóide do feto, causando hipotireoidismo. O bócio congênito resultante pode obstruir as vias aéreas no período neonatal (NIEBYL, 1989).

As investigações experimentais sobre a toxicidade reprodutiva da *Spirulina platensis* não indicam efeitos adversos na gestação, inclusive para o feto (CHAMORRO *et al.*, 1997;

FOSTER e TYLER, 1999). Por ter uma composição rica em ferro pode ser uma boa suplementação nesse período para combater a anemia (KAPOOR e MEHTA, 1998).

Atualmente, há uma acentuada tendência para prescrever diversos medicamentos associados com o intuito de obter efeitos mais intensos ou mais rápidos. Raramente isso se justifica na terapêutica, pois existem fármacos com múltiplas ações. Além disso, um dos problemas mais graves do emprego de complexos emagrecedores é a interação entre os medicamentos presentes, isto é, o possível efeito de uma droga ministrada concomitantemente com outra. O resultado final pode ser de intensificação (efeito aditivo) inclusive com efeitos tóxicos, de diminuição (efeito antagonista), ou ainda o aparecimento de um novo efeito que não era observado com nenhum dos fármacos usados isoladamente. As associações aditivas ocorrem com fármacos depressores (por exemplo, a associação de benzodiazepínicos com kava-kava, valeriana, passiflora e melissa) e, da mesma forma, com os fármacos estimulantes (por exemplo, efeitos estimulantes da fluoxetina com o hipérico). Convulsões podem resultar da adição de fármacos estimulantes. As associações também podem ser antagonistas quando são ministrados estimulantes e depressores do SNC conjuntamente (FUGH-BERMAN, 2000; RANG *et al.*, 2004).

A melhor orientação para mulheres que desejam emagrecer é não utilizar medicamentos sem prescrição médica. Além disso, o uso destas drogas associadas não é autorizado pelos órgãos competentes e não deveria ser prescrito. As mulheres que fazem uso destes complexos emagrecedores, especialmente aquelas em idade reprodutiva, sujeitas a uma gestação não planejada, devem ser alertadas para os riscos em caso de concepção e devem ser constantemente monitoradas para a ocorrência de uma possível gravidez.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, E.R.; MELO, A.M.; XAVIER, H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. **Phytotherapy Research**, v.14, n.2, p.99-102, 2000.

ALMEIDA, F.C.G.; LEMONICA, I.P. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.73, p.53-60, 2000.

**ALTMEDDEX SUMMARY**. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 09 jun. 2006.

ANBU, A.T.; THEODORE, A. Fluoxetine withdrawal syndrome in the newborn. **Indian Pediatrics**, v.43, p.66-69, 2006.

BELEW, C. Herbs and the childbearing woman: guidelines for midwives. **Journal of Nurse-Midwifery**, v.44, n.3, p.231-252, 1999.

BLUMENTHAL, M. **The Compleat German Comission E Monographs**: therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council, 1998. 684p.

BORGES, L.V.; CARMO, J.C.; PETERS, V.M.; LAS CASAS, L.; GUERRA, M.O. A toxicidade do *Hypericum perforatum* administrado a ratas prenhes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.51, n.4, p.206-208, 2005.

BRAY, G.A. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. **Annals of Internal Medicine**, v.119, n.7 (part 2), p.707-713, 1993.

\_\_\_\_\_. A concise review on the therapeutics of obesity. **Nutrition**, v.16, n.10, p.953-960, 2000.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFEE, S.J. **Drugs in Pregnancy and Lactation**: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 1220p.

CAMPESATO, V.R. **Uso de plantas medicinais na gravidez e risco para malformações congênitas**. Tese (Doutorado em Ciências)- Instituto de Genética e Biologia molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. 138p.

CANNIZZARO, E.; MARTIRE, M.; GAGLIANO, M.; PLESCIA, F.; LA BARBERA, M.; MANTIA, G.; MINEO, A.; CANNIZZARO, G.; CANNIZZARO, C. Reversal of prenatal diazepam-induced deficit in a spatial-object learning task by brief, periodic maternal separation in adult rats. **Behavioral Brain Research**, v.161, p.320-330, 2005.

CARVALHO, J.C.T.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E.P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003. p.657-684.

CHAMORRO, G.; SALAZAR, S.; FAVILA-CASTILLO, L.; STEELE, C.; SALAZAR, M. Reproductive and peri- and postnatal evaluation of *Spirulina maxima* in mice. **Journal of Applied Phycology**, v.9, p.107-112, 1997.

CHRISTIAN, M.S.; BRENT, R.L. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. **Teratology**, v.64, n.1, p.51-78, 2001.

CONOVER, E.A. Over-the-counter products: nonprescription medications, nutraceuticals, and herbal agents. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.45, n.1, p.89-98, 2002.

CURET, L.B.; HSI, A.C. Drugs abuse during pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.45, n.1, p.73-88, 2002.

CZEIZEL, A.E.; SZEGAL, B.A.; JOFFE, J.M.; RÁCZ, J. The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, v.21, n.2, p.157-167, 1999.

DOLOVICH, L.R.; ADDIS, A.; VAILLANCOURT, J.M.R.; POWER, J.D.B.; KOREN, G.; EINARSON, T.R. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. **British Medical Journal**, v.317, p.839-843, 1998.

DUKE, J. **Handbook of Medicinal Herbs**. Boca Raton: CRC press, 1985. 677p.

**DRUGDEX EVALUATIONS**. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 18 abr. 2006.

**E/S/C/O/P monographs**: the scientific foundation for herbal medicinal products. 2.ed., compl. rev. and expanded, Exeter: ESCOP, 2003. 556p.



FALKENBERG, M.B. Quinonas. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003. p.657-684.

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

FOSTER, S.; TYLER, V.E. **Tyler's Honest Herbal: a sensible guide to the use of herbs and related remedies**. 4.ed. New York: The Haworth Herbal Press, 1999. 442p.

FUGH-BERMAN, A. Herb-drug interactions. **Lancet**, v.355, p.134-138, 2000.

GEORGE, J.D.; PRICE, C.J.; TYL, R.W.; MARR, M.C.; KIMMEL, C.A. The evaluation of the developmental toxicity of hydrochlorothiazide in mice and rats. **Fundamental and Applied Toxicology**, v.26, p.174-180, 1995.

GONZALES DE DIOS, J.; MOYA-BENAVENT, M.; CARRATALA- MARCO, F. "Floppy Infant" syndrome in twins secondary to the use of benzodiazepines during pregnancy. **Revista de Neurologia**, v.29, n.2, p.121-123, 1999.[Abstract]

GREGORETTI, B.; STEBEL, M.; CANDUSSIO, L.; CRIVELLATO, E.; BARTOLI, F.; DECORTI, G. Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.200, p.201-205, 2004.

HALPERN, A.; MANCINI, M.C. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. **The International Association for the Study of Obesity**, v.4, p.25-42, 2003.

\_\_\_\_. Diabesity: are weight loss medications effective? **Treatments in Endocrinology**, v.4, n.2, p.65-74, 2005.

HARKNESS, R.; BRATMAN, S. **Mosby's – Handbook of Drug-Herb and Drug-Supplement Interactions**. St. Louis: Elsevier, 2003.

HNATYSZYN, O.; ARENAS, P.; MORENO AZORERO, R.; RONDINA, R.V.D.; COUSSIO, J.D. Estudio fitoquímico preliminar de plantas medicinales paraguayas. I. Plantas reguladoras de la fecundidad según la medicina folklórica. **Revista de la Sociedad Científica**, v.14, n.1/2, p. 23-57, 1974.

IGBAL, M.M.; SOBHAN, T.; AFTAB, S.R.; MAHMUD, S.Z. Diazepam use during pregnancy: a review of the literature. **Delaware Medical Journal**, v.74, n.3, p.127-135, 2002.[Abstract]

KAPOOR, R.; MEHTA, U. Supplementary effect of spirulina on hematological status of rats during pregnancy and lactation. **Plant Foods for Human Nutrition**, v.52, p.315-324, 1998.

KIM, J.; RIGGS, K.W.; MISRI, S.; KENT, N.; OBERLANDER, T.F.; GRUNAU, R.E.; FITZGERALD, C.; RURAK, D.W. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.61, n.2, p.155-163, 2005.

LEVINSON-CASTIEL, R.; MERLOB, P.; LINDER, N.; SIROTA, L.; KLINGER, G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.160, p.173-176, 2006.

LINDAHL, O.; LINDWALL, L. Double blind study of a valerian preparation. **Pharmacology, biochemistry and behavior**, v.32, n.4, p.1065-1066, 1989.

McELHATTON, P.R. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. **Reproductive Toxicology**, v.8, n.6, p.461-475, 1994. [Abstract]

MARTINDALE The Complete Drug Reference. Disponível em:  
<<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 09 jun. 2006.

MÜLLER-LISSNER, S.A.; KAMM, M.A. Myths and misconceptions about chronic constipation. **American Journal of Gastroenterology**, v.100, p.232-242, 2005.

MOORE, K.L; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 609p.

MOREIRA, C.Q.; FARIA, M.J.S.S.; BARONEZA, J.E.; OLIVEIRA, R.J.; MOREIRA, E.G. Developmental exposure to fenproporex: reproductive and morphological evaluation. **Human & Experimental Toxicology**, v.24, n.8, p.397-402, 2005a. [Abstract]

MOREIRA, C.Q.; FARIA, M.J.S.S.; MOREIRA, E.G. Behavioral neurotoxicity in adolescent and adult mice exposed to fenproporex during pregnancy. **Human & Experimental Toxicology**, v.24, n.8, p.403-408, 2005b. [Abstract]

MORRISON, J.; RIGGS, K.W.; RURAK, D.W. Fluoxetine during pregnancy: impact on fetal development. **An international journal at the forefront of reproduction and developmental science**, v.17, n.6, p.641-650, 2005. [Abstract]

MOSER, C.M.; PROCIANOY, F. Agentes anti-hipertensivos e antiarrítmicos. In: SANSEVERINO, M.T.V.; SPRITZER, D.T.; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. 1.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.171-188.

MOSES-KOLKO, E.L.; BOGEN, D.; PEREL, J.; WISNER, K.L.; BREGAR, A.; UHL, K.; LEVIN, B. Neonatal signs after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. **The Journal of the American Medical Association**, v.294, n.18, p.2299-2301, 2005.

NADVORNY, S.; WANNMACHER, L. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.886-894.

NICOSIA, A.; GIARDINA, L.; DI LEO, F.; MEDICO, M.; MAZZOLA, C.; GENAZZANI, A.A.; DRAGO, F. Long-lasting behavioral changes induced by pre- or neonatal exposure to diazepam in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.469, p.103-109, 2003.

NIEBYL, J.R. **O Uso de Drogas na Gravidez**. 2.ed. São Paulo: Roca, 1989. 282p.

NORDENG, H.; HAVNEN, G.C. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v.84, p.26-33, 2005.

PERES, R.M. Drogas psicoativas. In: SANSEVERINO, M.T.V.; SPRITZER, D.T.; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. 1.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.127-148.

PINN, G.; PALLETT, L. Herbal medicine in pregnancy. **Complementary Therapies in Nursing & Midwifery**, v.8, p.77-80, 2002.

PIYACHATURAWAT, P.; GLINSUKON, T.; PEUGVICHA, P. Postcoital antifertility of piperine. **Contraception**, v.26, n.6, p.625-633, 1982.

**POISINDEX MANAGERMENTS**. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 09 jun. 2006.

PROCIANOY, F. Fórmulas para emagrecimento. In: SANSEVERINO, M.T.V.; SPRITZER, D.T.; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. 1.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.291-296.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904p.

RATES, S.M.K. Metilxantinas. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003. p.885-902.

RAYBURN, W.F.; CHRISTENSEN, H.D.; GONZALES, C.L. Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (*Hypericum*) on the neurobehavior of developing mice. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.183, p.1225-1231, 2000.

RAYBURN, W.F.; GONZALES, C.L.; CHRISTENSEN, H.D.; HARKINS, T.L.; KUPIEC, T.C. Impact of *Hypericum perforatum* (St.-John's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, v.23, p.629-637, 2001a.

RAYBURN, W.F.; GONZALES, C.L.; CHRISTENSEN, H.D.; STEWARD, J.D. Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.184, p.191-195, 2001b.

ROBERTSON, R.T.; MINSKERA, D.H.; BOKELMANA, D.L.; DURANDB, G.; CONQUETB, P. Potassium loss as a causative factor for skeletal malformations in rats produced by indacrinone: a new investigational loop diuretic. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.60, n.1, p.142-150, 1981. [Abstract]

SADRAEI, H.; GHANNADI, A.; TAKEI-BAVANI, M. Effects of *Zataria multiflora*, and *Carum carvi* essential oils and hidroalcoholic extracts of *Passiflora incarnata*, *Berberis integerrima* and *Crocus sativus* on rats isolated uterus contractions. **The International Journal of Aromatherapy**, v.13, n.2-3, p.121-127, 2003.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003a. p.371-402.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M.L. Saponinas. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003b. p.711-740.

SCHÜLER-FACCINI, L.; SCHVARTZMAN, L.; CECCHIN, C.R. Teratogênese humana e o SIAT. In: SANSEVERINO, M.T.V.; SPRITZER, D.T.; SCHÜLER-FACCINI, L. **Manual de Teratogênese**. 1.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.11-18.

SCOTT BARRILLEAUX, P.; MARTIN, J.N., Jr. Hypertension therapy during pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.45, n.1, p.22-34, 2002.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul**. 4.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 1995. 173p.

TIRAN, D. The use of herbs by pregnant and chilbearing women: a risk-benefit assessment. **Complementary Therapies in Nursing & Midwifery**, v.9, p.176-181, 2003.

TUFIK, S.; FUJITA, K.; SEABRA, M.L.; LOBO, L.L. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. **Journal of Ethnopharmacology**, v.41, n.1-2, p.39-44, 1994. [Abstract]

USP DI Drud Information for the Health Care Professional. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>> Acesso em: 09 jun. 2006.

VON DER HUDE, W.; SCHEUTWINKEL-REICH, M.; BRAUN, R. Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of Valerianaceae roots. **Mutation Research**, v.169, n.1-2, p.23-27, 1986.

VON POSER, G.L. Polissacarídeos. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003. p.497-518.

WISNER, K.L.; GELENBERG, A.J.; LEONARD, H.; ZARIN, D., FRANK, E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. **The Journal of the American Medical Association**, v.282, n.13, p.1264-1269, 1999.

YARIS, F.; YARIS, E.; KADIOGLU, M.; ULKU, C.; KESIM, M.; KALYONCU, N.I. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and

atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. **Reproductive Toxicology**, v.18, p.619-621, 2004.

ZUANAZZI, J.A.S. Flavonóides. 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**. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, 2003. p.577-614.