



Cláudia Sofia Cardoso de Carvalho

# Fitoterapia na Gravidez: segurança e eficácia de Produtos à Base de Plantas no alívio de sintomas e desconfortos associados à gravidez

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cláudia Sofia Cardoso de Carvalho

# Fitoterapia na Gravidez: segurança e eficácia de Produtos à Base de Plantas no alívio de sintomas e desconfortos associados à gravidez

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cláudia Sofia Cardoso de Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011168564, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório de Estágio, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

---

(Cláudia Sofia Cardoso de Carvalho)

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto pelo apoio constante, pela total disponibilidade, pela transmissão de conhecimentos científicos, pelas críticas construtivas e pelo contributo na minha aprendizagem na área de Plantas Medicinais.

À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, por serem as magníficas pessoas de quem me orgulho, pelo amor incondicional, pelos conselhos, por todo o apoio, confiança e acima de tudo pela paciência que demonstraram e por estarem sempre presentes nesta longa caminhada. Sem eles, não teria conseguido conquistar os meus sonhos.

Aos meus padrinhos e tios, às minhas prima e confidentes e aos meus primos, por me ajudarem a ultrapassar momentos difíceis, pela motivação e pelo orgulho que demonstram por mim.

Aos meus amigos, por terem partilhado comigo momentos inesquecíveis e por estarem sempre presentes quando mais precisei. Obrigada por fazerem de Coimbra a minha segunda casa e por serem a minha segunda família.

A Coimbra, pela tua magia e a tua luz, pelo teu fado, pela tua praxe, pelos laços que crias, por me teres proporcionado os melhores cinco anos da minha vida!

## **Abreviaturas**

**5-HT** – 5-Hidroxitriptamina

**ADO** – Antidiabéticos Orais

**BA** – Bacteriúria Assintomática

**CPMP** – Committe for Proprietary Medicinal Products

**DRGE** – Doença do Refluxo Gastroesofágico

**EMA** – European Medicines Agency

**ESCOPE** – European Scientific Cooperative on Phytotherapy

**FDA** – Food and Drugs Administration

**GABA** – Ácido Gama-AminoButírico

**hCG** – Gonadotropina Coriônica Humana

**HG** – Hiperémese gravídica

**HMPC** – Committee on Herbal Medicinal Products

**INFARMED, I.P.** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P

**ITU** – Infecções do Trato Urinário

**IVC** – Insuficiência Venosa Crónica

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**NVG** – Náuseas e Vômitos na Gravidez

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**RNI** – Razão Normalizada Internacional

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TGI** – Trato Gastrointestinal

## Resumo

Durante a gravidez muitas mulheres recorrem à fitoterapia para alívio ou tratamento de desconfortos ou sintomas que estão sujeitas nesse período característico. Dentro das plantas com mais popularidade e uso encontram-se o gengibre nos desconfortos gastrointestinais como as náuseas e vômitos, bem como a camomila na azia, o arando americano na prevenção de infecções do trato urinário, o sene no alívio da obstipação, a videira vermelha no alívio de pernas cansadas e prevenção de varizes e hemorroidas e a valeriana nos distúrbios de sono e ansiedade.

Apesar da utilização destas plantas estar baseada na sua longa tradição, é importante confirmar, através de estudos clínicos, os níveis de segurança e eficácia do seu uso na gravidez e garantir que não irão ocorrer efeitos secundários nefastos tanto a nível materno como fetal. Para tal, o HMPC, comité pertencente à EMA responsável pela elaboração de pareceres da Agência sobre os produtos à base de plantas, avalia informações científicas relativas às suas propriedades. Através das respetivas monografias, o comité refere que o gengibre, a camomila e o sene (a partir do 1º trimestre) podem ser utilizados com segurança e eficácia durante a gravidez, desde que se respeitem as dosagens recomendadas; para o arando americano o comité está atualmente a reunir e tratar informação pelo que a sua utilização deve ser realizada com precaução; já para a videira vermelha e para a valeriana é aconselhado salvaguardar todo o cuidado na sua utilização. Não obstante, são necessários mais estudos futuros e continuar com investigações para salvaguardar a segurança e lidar com as limitações da fitoterapia.

**Palavras-chave:** Fitoterapia, gravidez, segurança, eficácia, gengibre, camomila, sene, arando americano, videira vermelha e valeriana

## **Abstract**

During pregnancy time many woman resorts to herbal medicine to relief or treat discomforts and symptoms associated to this characteristic period. The most common herbal therapy experienced during pregnancy are ginger as a therapeutic agent for nausea and vomiting, chamomile to relief heartburn, cranberry in prevention of current urinary tract infection, senna for short-term use in cases of occasional constipation, grapevine leaf to relieve symptoms of discomfort related to swollen legs and varicose veins and relief of itching and burning associated with haemorrhoids, and at last valeriana for the relief of mild nervous tension and sleep disorders.

Despite the use of these plants are based on its long tradition, it is important to ensure, through clinical data, the safety and efficacy during pregnancy without any reports of secondary adverse effects both maternal and fetus. Therefore, the HMPC, committee at the European Medicines Agency that is responsible for preparing the Agency's opinions on herbal medicines, carries out scientific assessments about these plants. Through monographs, the committee reports that ginger, chamomile and senna (except on 1<sup>st</sup> trimester) can be used safely and efficacy during pregnancy; the committee is currently developing information about cranberry, so its use should be limited; and at last the use of grapevine leaf and valerian should be safeguarded. However, further studies are required to safeguard de efficacy and safety and to address the phytotherapy limitations.

**Keywords:** Phytotherapy, pregnancy, safety, efficacy, ginger, chamomile, senna, cranberry, grapevine and valeriana.

## Índice

Introdução .....	2
Alterações fisiológicas durante a gravidez.....	3
Complicações na gravidez.....	4
Plantas na gravidez.....	6
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe, rhizoma.....	7
<i>Matricaria recutita</i> L. ....	10
<i>Cassia angustifolia</i> e <i>Cassia senna</i> .....	12
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.....	15
<i>Vitis vinifera</i> L.....	17
<i>Valeriana officinalis</i> L. ....	19
Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas .....	25

## Introdução

As plantas têm vindo a ser usadas, com fins medicinais, desde longos séculos e os respetivos conhecimentos tradicionais são transferidos através de várias gerações. Este facto proporciona a vasta e frequente utilização de plantas medicinais, o que incentivou o seguimento de ensaios clínicos e estudos com base na experiência a fim de obter dados de eficácia e segurança. Como consequência, o uso de plantas tornou-se banal com o decorrer dos anos, quer para fins gastronómicos e/ou medicinais, resultado, principalmente, da extensiva publicidade por parte dos *media*, o que originou uma tendência e criou um conceito de panaceia que foi acompanhado com a ideologia de naturalidade e inocuidade. Todas estas razões, acompanhadas com a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos de síntese, levaram ao aumento da automedicação dos produtos à base de plantas. Esta questão tornou-se, então, uma preocupação crescente o que originou, por parte das entidades competentes ESCOP, HMPC e OMS, a necessidade do desenvolvimento de monografias onde constam avaliações críticas da informação sobre segurança, eficácia e qualidade das plantas medicinais. Tendo isto em conta, é necessário distinguir o que realmente é eficaz e seguro, visto que “até mesmo uma longa tradição não exclui possíveis receios em relação à segurança do medicamento”.<sup>1</sup>

Os produtos à base de plantas encontram-se comercializados em diversas categorias, como por exemplo, medicamentos e suplementos alimentares. Os medicamentos à base de plantas são “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.<sup>1</sup> Estes encontram-se legislados de acordo com o seu “uso tradicional” ou “uso médico bem estabelecido”. No que diz respeito aos medicamentos tradicionais à base de plantas, segundo a diretiva 2004/24/CE “a longa tradição do medicamento permite reduzir a necessidade de recorrer a ensaios clínicos, na medida em que a sua eficácia é plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data”;<sup>1</sup> relativamente aos medicamentos de “uso médico bem estabelecido”, de acordo com Diretiva 2001/83/EC, é estabelecido um código comunitário referente aos medicamentos para uso humano, onde os medicamentos à base de plantas devem ser considerados como “uso médico bem estabelecido”;<sup>2</sup> Já os suplementos alimentares, segundo a Diretiva 2002/46/CE, são considerados “géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras

substâncias com efeito nutricional ou fisiológico”, cuja constituição pode incluir “várias plantas e extratos de ervas”.<sup>3</sup>

O objetivo principal deste trabalho consiste em avaliar a segurança e eficácia da utilização dos produtos à base de plantas durante a gravidez. A gravidez é o período, normalmente de 40 semanas, entre a concepção e o nascimento. É considerada uma fase onde são necessários cuidados acrescidos para garantir a segurança e o bem-estar tanto do embrião/feto como da mãe. No decorrer da gravidez são registados alguns desconfortos e complicações que podem ser aliviados, tratados e/ou prevenidos através da utilização de plantas medicinais. São continuamente reportados muitos casos do uso dessas plantas sem qualquer aconselhamento ou supervisão de um profissional de saúde, mas sim por incentivo próprio ou de familiares e/ou amigos. As plantas medicinais podem apresentar contraindicações que podem causar efeitos adversos e, em casos mais graves, comprometer a gravidez, por isso é essencial que, durante esta etapa, a mulher tenha um acompanhamento profissional médico, que defina os tratamentos seguros e eficazes a implementar.

### **Alterações fisiológicas durante a gravidez**

Para a maioria das mulheres, o período de gestação é um momento de grande felicidade e realização. Durante a gravidez a mulher está sujeita a modificações morfológicas e hormonais. Morfologicamente, o útero é o alvo que sofre mais alterações, consequência do desenvolvimento do feto que hospeda, cujo tamanho e peso aumenta com o decorrer da gravidez.

O sistema hormonal sofre alterações a partir do momento que a fecundação ocorre e começa a desenrolar-se o processo de nidação e desenvolvimento embrionário. Doravante, os níveis de estrogénio e progesterona encontram-se elevados. A placenta produz várias hormonas necessárias à manutenção da gravidez, principalmente gonadotropina coriónica humana (hCG), que evita a libertação de oócitos pelos ovários e estimula-os a produzir continuamente valores elevados de estrogénios e de progesterona, que são necessários para que a gestação prossiga. A quantidade elevada de hormonas na corrente sanguínea interfere com a normal regulação dos outros sistemas do corpo humano.

O sistema urinário sofre modificações anatómicas e fisiológicas durante a gravidez, os rins registam um aumento de tamanho que pode alcançar 1cm, bem como a taxa de filtração glomerular que cresce aproximadamente de 30 a 50%,<sup>4</sup> o sistema de ductos coletores tem o peristaltismo reduzido devido ao efeito de relaxamento muscular provocado pela progesterona, bem como os ureteres, estes últimos são ainda alvo de uma obstrução

causada pelo útero em crescimento. Pela mesma razão, a bexiga sofre uma deslocação e compressão contínua, responsável pela obstrução do fluxo urinário que torna propício o refluxo vesico-ureteral e a retenção de urina na bexiga após a micção.<sup>5,6</sup>

Por fim, no sistema circulatório, o volume de sangue e o consumo cardíaco aumentam significativamente devido, provavelmente, ao fornecimento necessário de sangue ao útero, conseqüentemente a frequência cardíaca em repouso também sofre um aumento.

Estas alterações fisiológicas desencadeiam modificações no normal funcionamento dos diversos sistemas que originam desconfortos e sintomas característicos deste período. De seguida estão enumeradas as principais e mais comuns complicações e patologias possíveis de ocorrer durante a gravidez.

### **Complicações na gravidez**

Como referido, a mulher fica sujeita a modificações hormonais bruscas e morfológicas, que se revelam as principais razões para o desenvolvimento de vários riscos para a sua saúde.

O sistema digestivo é dos mais afetados pela variação hormonal, o que se confirma pelos frequentes episódios de náuseas, vômitos e azia, em casos mais severos hiperémese gravídica (HG), e ainda obstipação.

A causa exata que leva à ocorrência de náuseas e vômitos permanece incerta, todavia existem estudos que relacionam esses eventos à presença de elevadas quantidades de progesterona, que é notória por exercer um efeito inibitório na musculatura lisa, tecido predominante no sistema digestivo, que resulta numa diminuição da contractilidade do TGI<sup>7</sup>. Por conseqüência, revela-se um esvaziamento gástrico lento, bem como atraso do trânsito intestinal e ainda relaxamento dos esfíncteres incluídos neste sistema, todas estas razões conduzem a uma ambiente propício para episódios de náuseas e vômitos. Fatores psicológicos e genéticos também podem explicar estas ocorrências.<sup>7</sup> A HG é uma complicação grave e persistente das náuseas e vômitos, que pode levar a sérias complicações como perda de peso, desidratação, distúrbios eletrolíticos, cetonúria e falência hepática, que trazem possíveis conseqüências nefastas para o desenvolvimento embrionário e comprometimento da gravidez, pelo que normalmente é necessária hospitalização da grávida.<sup>8</sup> As causas para a HG estão baseadas numa possível doença gástrica pré-existente (*H.pylori*) e na presença de níveis elevados de hCG livre, demonstrado através de um estudo observacional que reportou elevadas quantidades de hCG em grávidas que sofrem de HG, comparativamente a um grupo controlo.<sup>7,8</sup>

O refluxo gastroesofágico (DRGE), azia, é muito comum na gravidez ocorrendo no final do primeiro e início do segundo trimestre prevalecendo até ao final da gravidez, com a possibilidade de piorar progressivamente.<sup>7</sup> Os sintomas da azia são desconfortáveis e angustiantes, contudo as complicações graves são raras. As causas explicativas da DRGE prendem-se por fatores tanto hormonais como mecânicos, através da presença de elevadas quantidades de estrogénio e progesterona, que atuam no esfíncter esofágico inferior, situado entre o estômago e o esófago, provocando o relaxamento do seu tecido muscular; a par desta razão, a reduzida motilidade do TGI contribui para episódios de azia durante a gravidez.<sup>7</sup>

A obstipação é outra das complicações mais frequente na gravidez, cujas causas multifatoriais incluem a falta de exercício físico e estilo sedentário, baixo consumo de fibras naturais e de líquidos na dieta, ingestão de suplementos de ferro, compressão do cólon pelo útero em crescimento e por fim, efeitos fisiológicos da progesterona. Elevados níveis desta hormona, para além de inibir a musculatura lisa e reduzir o peristaltismo intestinal, causam um aumento na produção da aldosterona, responsável pela absorção de água no cólon provocando a sua desidratação.<sup>7</sup> Estes fatores levam ao aumento do tempo do trânsito intestinal causando desconforto na mulher grávida.

O sistema urinário é alvo de modificações estruturais e funcionais durante a gravidez, o que explica, em conjunto com as alterações hormonais, o risco de ITU. Adicionalmente, a urina sofre um aumento de glucose, aminoácidos e produtos de degradação hormonais, como resultado ocorre um aumento do pH,<sup>5</sup> ficando debilitado este mecanismo de defesa natural do sistema urinário. Para além destes motivos, também se inclui como razão, a anatomia do sistema urinário da mulher, uma vez que apresenta um reduzido tamanho da uretra, o que facilita uma invasão interna por parte dos agentes patológicos. O comprometimento do mecanismo fisiológico e normal funcionamento do trato urinário cria condições favoráveis para o crescimento bacteriano, principalmente *E.coli*, e desenvolvimento de infeções ascendentes.<sup>5</sup> Ao longo da gravidez, as ITU são classificadas como assintomáticas, nomeadamente a bacteriúria que é caracterizada pelo aumento do número de bactérias na urina, e sintomáticas, cistite aguda, cujos sintomas incluem disúria, urgência urinária e bacteriúria, ou pielonefrite aguda, onde estão presentes dor na zona lombar, febre, calafrios, náuseas e/ou vômitos e bacteriúria.<sup>9</sup> A bacteriúria assintomática torna-se preocupante pela possibilidade de desenvolvimento de cistites e pielonefrites, pela indução de uma resposta inflamatória por parte dos tecidos do trato urinário resultante da invasão bacteriana.<sup>5</sup> As complicações da ITU na gravidez traduzem-se em efeitos graves,

quando não são tratadas eficazmente, podendo originar parto prematuro, recém-nascidos de baixo peso, choque séptico, insuficiência respiratória e renal, anemia e hipertensão.<sup>6</sup>

O sistema circulatório debate-se com as dificuldades do retorno venoso, provocadas por dois mecanismos, um deles é explicado pela influência na distensibilidade venosa, onde ocorre a diminuição do tónus e relaxamento das paredes dos vasos sanguíneos e das válvulas venosas,<sup>10</sup> por consequência da elevada concentração de progesterona em circulação. O segundo é fundamentado por um mecanismo de obstrução, onde a pressão do útero em crescimento sobre as veias ilíacas e a veia cava inferior causam um bloqueio na circulação venosa a partir das extremidades inferiores.<sup>10</sup> Ao longo da gravidez com desenvolvimento e aumento do peso do feto a pressão sobre as veias aumenta. Estas alterações levam ao aparecimento de varizes, que tendem a tornar-se ainda mais evidentes com o decorrer da gravidez. Em casos mais agravados, as mudanças no retorno venoso podem causar o aparecimento de hemorroidas, originando não só desconforto materno mas também episódios dolorosos.

Os desconfortos e complicações que aparecem com o decorrer da gravidez podem levar a perturbações no sono e episódios de insónias, que são mais prevalentes com o avanço da gravidez, possivelmente relacionados com a ansiedade devido à proximidade do parto e com os sintomas angustiantes associados às complicações e/ou com desconforto físico provocado pelo aumento do peso e tamanho do útero, o que torna difícil encontrar uma posição confortável para dormir.

### **Plantas Medicinais utilizadas durante a gravidez**

Os benefícios da fitoterapia na gravidez passam pelo uso de um medicamento, ou suplemento, à base de plantas no alívio dos desconfortos, na prevenção dos sintomas e/ou tratamento de complicações associadas a este período.

Durante o estágio curricular em farmácia comunitária, muitas mulheres grávidas deslocavam-se à farmácia para comprar ou pedir aconselhamento sobre medicamentos e suplementos alimentares na gravidez. Foi notável a proporção de grávidas que apresentavam principalmente distúrbios gastrointestinais, desconforto urinário e distúrbios do sono, para os quais eram procurados tratamentos alternativos aos fármacos convencionais. As infusões de camomila foram as mais reportadas para os distúrbios gastrointestinais, bem como os extratos de gengibre, que apesar de não se verificar tanto a sua utilização, foi notória a sua popularidade. As infusões de sene também se destacam como uma das alternativas mais

frequentemente utilizadas para o alívio da obstipação, mesmo durante a gravidez. As infeções urinárias eram tratadas de imediato através de antibioterapia, sem que houvesse qualquer outra opção de tratamento. Várias questões foram levantadas acerca dos extratos de videira vermelha para o alívio de pernas cansadas e varizes, bem como dos extratos de valeriana para os distúrbios do sono e ansiedade.

Seguidamente apresentam-se as plantas medicinais cujas propriedades terapêuticas estão indicadas para as patologias supracitadas e para as quais se observaram mais dados relativos à segurança da sua utilização na gravidez. Adicionalmente são indicados exemplos dos respetivos suplementos ou medicamentos à base de plantas que se encontram aprovados pelo INFARMED I.P. e comercializados nas farmácias em Portugal.

### ⇒ ***Zingiber officinale* Roscoe**

O gengibre, *Zingiber officinale*, pertencente à família *Zingiberaceae*, é uma planta herbácea natural dos países Asiáticos, principalmente Índia e China, que está tradicionalmente presente nas suas culturas e é vulgarmente cultivado a fim de obter o seu rizoma, reconhecido pelas suas propriedades aromáticas muito utilizadas como especiaria em culinária e em certas bebidas.<sup>11</sup> A par das propriedades gastronómicas, segundo a EMA, o gengibre distingue-se como planta medicinal principalmente usada para o alívio e prevenção de desconfortos gastrointestinais, como indigestões, náuseas, vómitos e enjoo de movimento.<sup>12</sup> A sua preparação é obtida por secagem e pulverização do rizoma, *Zingiber officinale* Roscoe, onde estão presentes maioritariamente amido e substâncias de sabor acre e picante, na fração resinosa (5 a 8%), fenilalcanonas como gigeróis (principalmente 6-gigerol e ainda 8-gigerol e 10-gigerol), que durante o armazenamento podem sofrer desidratação e originam os respetivos sogaóis. O óleo essencial (2 a 3%) é constituído por monoterpenos (cânfora,  $\beta$ -felandreno, citral (neral e geranial), linalol, entre outros) e sesquiterpenos ( $\beta$ -bisaboleno,  $\beta$ -bisabolona,  $\alpha$ -farneseno,  $\beta$ -sesquilelandreno, zingibereno, zingerona e curcumeno) e ainda são encontrados proteínas, lípidos e compostos inorgânicos.<sup>13, 14</sup>

Durante a gravidez, as medidas farmacológicas podem ficar comprometidas devido às mudanças fisiológicas que a mulher está sujeita e que implicam alterações na farmacocinética dos fármacos. As alternativas não-farmacológicas, para o alívio de náuseas e vómitos, prendem-se com a utilização do gengibre e com a adaptação dos hábitos alimentares e estilo de vida.<sup>8</sup> A utilização do gengibre durante o período de gestação foi, e continua a ser, alvo de estudos de eficácia e segurança, a fim de confirmar a sua mais-valia no alívio e tratamento de enjoos matinais e vómitos, caraterísticos desse período. Ao longo dos anos, vários

cientistas ocuparam-se na demonstração da eficácia desta planta nos distúrbios gastrointestinais, através de ensaios clínicos com estudos comparativos entre grupo gengibre e grupo placebo,<sup>11,15</sup> bem como confirmações através de estudos de meta-análise<sup>16</sup> e de estudos de revisão.<sup>8,17</sup> As investigações realizadas demonstram e concluem que o gengibre é realmente eficaz na redução de enjoos matinais e de vômitos. Essa eficácia pode ser explicada pela presença das substâncias acres e picantes, gigeróis e soagóis, cujas propriedades farmacológicas incluem estimulação das secreções salivares e gástricas e posterior estimulação da digestão, aumento do tónus da musculatura intestinal e do peristaltismo que leva ao aumento da motilidade gastroduodenal e possibilita um alívio do desconforto do TGI.<sup>8,14</sup> O principal mecanismo de ação está baseado no efeito inibitório não-competitivo das fenilalanonas nos recetores da 5-HT, serotonina, que está envolvida na contração da musculatura lisa presente no estômago e intestino. Quando se estabelece o contacto da 5-HT com os seus recetores localizados no TGI ocorrem episódios de náuseas ou, em casos mais severos, vômitos.<sup>18</sup> O gengibre apresenta propriedades antieméticas baseadas nos seus constituintes ativos 6-gigerol, 8-gigerol, 10-gigerol e 6-sogaol, com efeito concentração-dependente, onde se destaca o 6-gigerol.<sup>19</sup> Foi demonstrado que este gigerol é rapidamente absorvido, quando administrado oralmente, e os seus metabolitos são encontrados na corrente sanguínea, o que sugere a exposição e interação das células do TGI a este composto.<sup>20</sup> O recetor subtipo 5-HT<sub>3</sub>, composto por cinco subunidades (A a E) que circulam um canal iónico permeável a catiões,<sup>20</sup> é o alvo dos constituintes ativos do gengibre supracitados. A ligação aos recetores é feita por um mecanismo não competitivo, através da ligação a um sítio distinto do alvo da serotonina e dos seus antagonistas farmacológicos, o que demonstra evidências de um novo e desconhecido sítio de ligação, nestes subtipos de recetores, que se torna um objetivo de estudos futuros. Desta forma, é possível combinar efeitos sinérgicos dos antagonistas do 5-HT<sub>3</sub> com o gengibre.<sup>17</sup>

Não obstante, eficácia não significa segurança. Uma vez demonstrada a eficácia do gengibre na redução e alívio dos distúrbios gástricos associados à gravidez, para que se torne benéfica a sua utilização e se comprove o valor tradicional, é necessário demonstrar a segurança da planta no decorrer do período de gestação. As plantas medicinais equiparam-se a produtos farmacológicos na medida em que possuem um mecanismo de ação, bem como indicações de utilização, precauções, contraindicações e da mesma forma que existe a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos.<sup>21</sup> Deste modo, o gengibre tem uma dosagem terapêutica estipulada e de acordo com a Europa (EMA) e a América do Norte (FDA) o idealizado é no máximo 2 g/diárias, divididas em doses de 250 mg, incluindo na gravidez.<sup>16,21</sup> A duração do tratamento não deve exceder os 5 dias, salvo casos de acompanhamento

médico ou aconselhamento farmacêutico.<sup>12</sup> No que respeita a contraindicações, o gengibre apresenta efeitos anticoagulantes pela presença do 8-gingerol, que é o principal responsável pela inibição da formação do tromboxano B<sub>2</sub> e por conseguinte da agregação plaquetar,<sup>13</sup> o que podem levar ao aumento de hemorragias bem como a interações farmacológicas,<sup>16</sup> principalmente com terapêuticas à base de heparina ou varfarina.<sup>21</sup> Também estão demonstrados efeitos hipoglicemiantes e hipolipédemicos dos extratos do gengibre<sup>13</sup> pelo que deverá ser evitado na diabetes *mellitus* controlados com ADO ou insulina.<sup>21</sup> Além destes, o gengibre, que tem ação colagoga e colérica, por isso está contraindicado em pessoas com historial de quistos biliares e, ainda, está demonstrado um certo efeito hipotensor explicado pela vasodilatação causada pela presença de sogaóis e gigeróis,<sup>13</sup> por esse motivo está contraindicado para qualquer terapêutica à base de anti-hipertensores.<sup>21</sup>

A par das contraindicações, para garantir a segurança do gengibre, na gravidez, foi estudada a possibilidade de existência de efeitos adversos, quer sejam *major* (complicações graves associadas à mãe e/ou feto como malformações ou aborto espontâneo) ou *minor* (desconfortos).<sup>8</sup> Até ao momento não foram reportadas ocorrências de efeitos adversos que possam comprometer o decorrer da gravidez.<sup>8,16</sup> Adicionalmente, J.Winkinson, através de um estudo, analisou a possibilidade da existência de efeitos adversos associados ao consumo de chá de gengibre durante a gravidez, ao qual demonstrou e concluiu que não há qualquer toxicidade materna nem teratogenicidade para o feto.<sup>22</sup> Paralelamente a esta situação, mas com o uso de extratos de gengibre pulverizados, Dissabandara e Chandrasekara demonstraram que não há evidências de anomalias congénitas nem interferência no desenvolvimento físico nas descendências das gestações sujeitas a administração de *Z. officinale*.<sup>23</sup> Ainda assim, são requeridos mais estudos e avaliações futuras a fim de investigar o perfil de segurança do gengibre para que se torne indubitavelmente uma alternativa eficaz e segura para o tratamento dos distúrbios gástricos durante este período.<sup>17</sup> Outra preocupação, que levou a investigações afincadas, baseia-se na atividade mutagénica expressada por parte de alguns constituintes do gengibre, mais concretamente do 6-gingerol.<sup>13,24</sup> Após estudos realizados, esta hipótese foi rejeitada e explicada pela presença de zingerona, que suprime a atividade nefasta do 6-gingerol. O rizoma do *Z. officinale* não apresenta qualquer atividade mutagénica.<sup>24</sup>

Para concluir, tanto a eficácia como a segurança estão dependentes da qualidade da planta medicinal. Deste modo, é imperativo assegurar a origem nativa do gengibre, *Zingiber officinale*, e a pureza dos extratos e garantir que não existiram contaminações durante todo o processo ao qual a planta está sujeita.<sup>21</sup> Tal como outras plantas, o gengibre contém uma mistura complexa de constituintes cuja quantidade é variável e dependente de vários fatores

como a variação intra-espécies, que está relacionada com o país de origem e com fatores ambientais (clima, condições de crescimento e colheita).<sup>11</sup> Os métodos de armazenamentos e processamento têm em conta as propriedades termolábeis e oxidativas dos constituintes, uma vez que estudos recentes afirmam que há certos resultados controversos devido à instabilidade dos constituintes do gengibre, principalmente dos gingeróis, que se confirmam substância muito oxidáveis.<sup>25</sup> Assim sendo torna-se necessário padronizar a quantidade e qualidade dos extratos da planta devido às possíveis variações presentes nestes biocompostos.<sup>17</sup>

Em Portugal, está disponível, entre outros, um suplemento alimentar à base de plantas, Antimetil<sup>®</sup>, comercializado pela Tilman sob a forma de comprimidos constituídos por extratos secos de gengibre padronizados a 10% de gingeróis, isto é 50 mg de extrato padronizado equivale a 500 mg de pó de gengibre. Este suplemento é eficaz para todos os tipos de náuseas ou vômitos: gravidez, enjoo de movimento, distúrbios alimentares, stress, pós-cirurgia e quimioterapia. Antimetil<sup>®</sup> é indicado em caso de excessos alimentares, interrupção dos hábitos de dieta (em férias, por exemplo), durante a gravidez ou durante uma viagem.

⇒ ***Matricaria recutita* L.**

A camomila, *Matricaria recutita* L., pertencente à família *Asteraceae*, é uma planta cuja flor é amplamente utilizada, com base exclusivamente na experiência de longa data, em diversas indicações terapêuticas, como no tratamento sintomático de queixas gastrointestinais menores (inchaço, espasmos e dispepsias), no alívio dos sintomas de uma constipação, no tratamento de úlceras menores e inflamações da boca e garganta, na terapia adjuvante de irritações de pele e mucosa na região anal e genital e ainda no tratamento de inflamações cutâneas menores (queimaduras) e feridas superficiais (furúnculos).<sup>26</sup> Os capítulos florais da camomila apresentam diversos compostos, onde se distinguem os flavonóides (até 6%) como a apigenina, a luteolina e apigenina-7-O-glucosídeo, o óleo essencial (0.3-1.9%), lactonas sesquiterpénicas (0.03-0.2%) como a matricina, cumarinas (0.01-0.08%) como a herniarina e umbelirferona, espiroéteres, ácidos fenólicos e polissacáridos. As propriedades medicinais da camomila são devidas parcialmente aos constituintes do óleo essencial, que é rico em sesquiterpenos como azuleno (essencialmente camazuleno), (-)- $\alpha$ -bisabolol, óxidos de bisabolol e trans- $\beta$ -farnesene e ainda espiroéteres como cis- e trans-en-in-dicloéteres.<sup>27</sup> Várias preparações farmacêuticas de camomila têm sido desenvolvidos, a mais utilizada é a forma de infusão preparada através de extratos de

flores secas.<sup>28</sup> Nem todas as formulações mostram a mesma atividade, pois as de origem aquosa são ricas em glucósidos de flavonóides enquanto nas hidroalcoólicas predominam os constituintes sesquiterpênicos do óleo essencial.<sup>29</sup>

As indicações de utilização da *M. recutita* para o tratamento de desconfortos gastrointestinais menores devem-se a propriedades digestivas e carminativas através da ação espasmolítica, da diminuição do tónus basal dos esfíncteres e da musculatura lisa do TGI, da regulação da produção das secreções e da motilidade gástrica e ainda da ação antissética que favorece a diminuição das fermentações. A ação espasmolítica de uma infusão, feita através de extratos de flores secas, deve-se aos flavonóides e respetivos glicosídeos (principalmente apigenina) que têm um efeito inibitório na fosfodiesterase, enzima que hidrolisa os nucleótidos cAMP e cGMP, que por sua vez regulam o relaxamento da musculatura lisa do TGI. O  $\alpha$ -bisabolol também demonstrou ser um antiespasmódico eficaz.<sup>27</sup> Para o tratamento dos distúrbios gastrointestinais é recomendada uma dose de 1,5-4 g de extratos secos triturados de flores da *M. recutita* em 150 ml de água em ebulição para a obtenção de uma infusão, que pode ser consumida 3 a 4 vezes ao dia.<sup>26</sup>

As preparações à base de *M. recutita* L. têm sido utilizadas na Europa há mais de 30 anos. Os dados recolhidos dos ensaios clínicos realizados a fim de averiguar a eficácia e a segurança da camomila no tratamento sintomático de desconfortos gastrointestinais não são suficientes para concluir o seu uso bem estabelecido, contudo segundo a Diretiva 2004/42/CE é “suficiente a informação sobre a utilização tradicional”, desde que a preparação “é comprovadamente não nociva nas condições de utilização especificadas” e os “efeitos farmacológicos ou a eficácia serem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data”.<sup>1,27</sup> É possível que alguns relatos de reações alérgicas à camomila sejam devidos à sua contaminação por *Anthemis cotula*, uma planta altamente alergénica, com odor caracteristicamente desagradável mas com uma aparência similar à *M. recutita*.<sup>28</sup> Relativamente à sua interação com os fármacos, os extratos etanólicos da camomila demonstraram um efeito inibitório do CYP 450, ao contrário dos extratos aquosos, que continuam a ser alvo de estudos.<sup>27</sup>

Vários estudos reportaram casos de administração de medicamentos à base de plantas durante a gravidez, dos quais os mais pertinentes se encontram as infusões de camomila. Foram avaliadas as possibilidades de ocorrência de efeitos adversos, associados à utilização desses medicamentos, nas suas descendências. Holst *et al.* verificou que 334 das 578 mulheres (57.8%) tinham usado pelo menos um medicamento à base de plantas durante a gravidez. Não está disponível documentação científica acerca da segurança e eficácia de camomila na gravidez, contudo quando utilizada em infusões nas doses recomendadas, a *M.*

*recutita* L. não exhibe qualquer risco fetal. Todavia, como em muitas plantas pertencentes à família *Asteraceae*, ocorrer um acréscimo do risco de reações alérgicas.<sup>30</sup> Cuzzolin *et al.* entrevistou 392 mulheres italianas quanto ao seu uso de medicamentos à base de plantas durante a gravidez, 48 mulheres recorreram regularmente à camomila para o alívio de ansiedade, problemas digestivos e cuidados estéticos (estrias). Obviamente, a segurança da utilização de uma planta depende também da frequência de administração, pelo que um uso excessivo da camomila é considerado potencialmente prejudicial na gravidez devido às suas propriedades ocitócicas, induzindo partos prematuros e recém-nascidos de baixo peso. Não obstante, se utilizada nas doses recomendadas, não há efeitos estatisticamente significantes.<sup>31</sup> Semelhantemente, Facchinetti *et al.* entrevistou 700 mulheres das quais 35.7% administraram frequentemente infusões de camomila durante a gravidez. As mulheres que utilizaram regularmente infusões de camomila durante toda a gravidez demonstraram um risco acrescido de recém-nascidos de baixo peso, não obstante este facto não se mostrou estatisticamente significativo.<sup>32</sup> Num último estudo, Moussally *et al.* verificou que 122 mulheres, de 356, usaram infusões de camomila durante a gravidez. Não estão disponíveis dados que demostrem a segurança na administração de infusões camomila, mesmo que, teoricamente, esta possa atuar como um estimulante uterino induzindo o aborto. Nenhuma relação entre o uso da camomila durante os dois últimos trimestres da gravidez e prematuridade foi encontrada.<sup>33</sup> Os estudos mencionados, realizados a um grande número de mulheres grávidas, não mostraram qualquer risco do uso de infusões de *M. recutita* L., quando utilizadas nas condições e doses corretas, durante o período de gestação. Para a infusão obtida a partir dos extratos secos das flores da camomila, a segurança e eficácia do uso na gravidez e aleitamento é suficientemente documentada para recomendar um uso tradicional.<sup>27</sup>

Existe uma enorme comercialização de extratos secos das flores da camomila em Portugal por diversas marcas. Facilmente se encontram, em qualquer farmácia ou hipermercado, saquetas para a preparação instantânea de infusões de camomila.

#### ⇒ ***Cassia angustifolia* Vahl e *Cassia senna* L.**

O sene, *Cassia angustifolia* Vahl e *Cassia senna* L., pertencente à família *Fabaceae*, é uma planta que tem sido utilizada para fins medicinais durante séculos, pelas suas folhas e frutos, usados em igual extensão, que revelam propriedades laxantes.<sup>34</sup> Entre as plantas que contêm laxantes antraquinónicos o sene é o mais utilizado. Devido à sua origem natural, aparente baixa toxicidade oral, efetividade e acessibilidade sem prescrição médica, os laxantes

antraquinônicos são uma alternativa popular para obstipação, frequente e abusivamente utilizada.<sup>35</sup> Segundo o CPMP, cujas evidências estão assentes em dados clínicos e dados empíricos, o sene está indicado para o tratamento de curto prazo de episódios de obstipação ocasional funcional transitória.<sup>14,34</sup> Os constituintes ativos, presentes nas folhas e frutos do sene, responsáveis pelas suas propriedades medicinais são denominados compostos antracênicos, que são classificados em antraquinonas (aloé-emodina e crisofanol), antronas (reína) e de glucósidos de diantronas (senósidos).<sup>35</sup> Quanto à proporção, as diantronas (75-80%) encontram-se em maiores quantidades em relação às antronas (20-25%), estes últimos geralmente encontram-se em quantidades superiores nas folhas, comparativamente ao fruto.<sup>34</sup> Segundo várias farmacopeias, as folhas devem conter, no mínimo, 2,5% de glucósidos hidroxiantracênicos calculados como senósido B, já os frutos da *C. angustifolia* devem conter no mínimo 3,4% e da *C. senna* apresentar no mínimo 2,2% de glucósidos hidroxiantracênicos calculados no mesmo constituinte.<sup>29,34</sup> Dados toxicológicos indicam que duas hidroantraquinonas, emodina e aloé-emodina, componentes presentes em menor quantidade, podem representar um risco genotóxico ou carcinogénico.<sup>34,35</sup> É importante realçar que estes efeitos foram observados apenas em doses extremamente elevadas e tratamentos prolongados.<sup>35</sup> A dose correta, segundo a ESCOP, é a menor possível capaz de produzir o efeito desejado, pelo que se recomenda um máximo de 30 mg de glucósidos hidroxiantracênicos. O sene deve ser utilizado apenas em curtos períodos de tempo, nunca superiores a 2 semanas salvo exceções por supervisão médica, sempre que possível substituir o seu uso por modificações comportamentais, correção de hábitos alimentares e uso de laxantes formadores de volume, uma vez que o seu uso continuado induz a destruição dos plexos nervosos intramurais do colón, originando um intestino grosso atónico sem haustas.<sup>14</sup>

O efeito laxante local proporcionado pelo sene é consequência da presença de antronas (reína) que exercem a sua ação no intestino grosso. Os senósidos não são absorvidos pelo TGI uma vez que a ligação  $\beta$ -O-glicosídica, presente nestes compostos, é resistente ao ácido gástrico e não é hidrolisada pela  $\alpha$ -glicosidase do intestino delgado.<sup>35</sup> Os senósidos atuam como profármacos e é apenas no intestino grosso que exercem a sua ação. Aqui são metabolizados, pela  $\beta$ -glicosidase das bactérias presentes na flora intestinal, originando senidinas e estas por sua vez são hidrolisadas a fim de obter o metabolito ativo, reína-antrona.<sup>34</sup> A ação purgativa da reína resulta de uma combinação de mecanismos, inicialmente pelo aumento da contração da musculatura lisa, através da libertação de histamina e outros mediadores, o que induz um aumento da motilidade do cólon e consequente redução do trânsito intestinal e ainda pela influência nos processos de secreção

por dois mecanismos concomitantes: inibição da absorção da água e eletrólitos ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ ) pelas células epiteliais e estimulação da secreção de água e eletrólitos para o lúmen do cólon resultando numa acumulação de fluidos.<sup>34,36</sup> Após a administração oral do sene, com um tempo de latência de 6 a 10 horas, a reína (antrona) exerce um efeito direto sobre as células epiteliais do intestino.<sup>35</sup>

O uso do sene durante o período de gestação tem vindo a levantar controvérsias às quais são manifestadas diferentes opiniões sobre a segurança desta planta no tratamento da obstipação, devido ao efeito ocitócico. Em teoria, é possível que a estimulação do reflexo pode ocorrer, envolvendo não só o cólon, mas também músculos uterinos o que pode originar hiperemia na região pélvica e aborto espontâneo como resultado da estimulação neuromuscular dos músculos uterinos.<sup>34</sup> Todavia, Garcia Villar R estudou os efeitos dos senósidos sobre a motilidade uterina em ovelhas grávidas e demonstrou que administração de sene entre o 70º e 120º dias do período de gestação não teve nenhum efeito sobre a motilidade do colo do útero.<sup>34</sup> Desta forma, torna-se fulcral situar o trimestre de gestação no qual se vai implementar a utilização desta planta. O primeiro trimestre é o mais suscetível a malformações congénitas e a ocorrência de abortos espontâneos, por estas razões é necessário um cuidado acrescido neste período. Adicionalmente, em consequência de dados experimentais relacionados com o risco genotóxico da emodina e da aloe-emodina, o uso do sene deve ser evitado durante o primeiro trimestre.<sup>35,37</sup>

Não obstante, até ao momento não há relatos de efeitos indesejáveis ou prejudiciais durante a gravidez, associados com preparações à base de sene quando utilizado de acordo com a dosagem recomendada e num tratamento de curto prazo.<sup>34,35,37</sup> Vários estudos suportam a eficácia e segurança da utilização do sene durante a gravidez, superando os benefícios em relação aos riscos.

Como planta utilizada para fins medicinais, o sene apresenta não só eficácia terapêutica como também efeitos adversos e contra indicações. É necessário garantir a segurança e eficácia da utilização do sene no tratamento da obstipação ocasional, e para tal foram estudadas possíveis interações, onde se verificaram episódios de hipocalémia, resultante de diarreia com depleção de potássio como consequência do uso a longo prazo, o que pode levar a doenças cardíacas e astenia muscular, particularmente quando digitálicos, diuréticos ou adrenocorticosteróides são administrados concomitantemente.<sup>34</sup>

O Pursennide<sup>®</sup>, cuja composição de cada comprimido revestido é de 20,0 mg de glicósidos de sene padronizados (equivalente a 12 mg de senósidos A+B), comercializado pela Novartis, é um MNSRM disponível nas farmácias, que está facilmente acessível à população para um alívio sintomático da obstipação atónica de várias etiologias. O Agiolax<sup>®</sup>

granulado também é um MNSRM, que engloba na sua constituição 0.34-0.66 g de frutos de *Cassia angustifolia* (normalizados em termos de 15 mg de senosidos), para a utilização de curta duração em casos de obstipação ocasional.

⇒ ***Vaccinium macrocarpon* Aiton**

O arando americano, *V. macrocarpon* Aiton, pertencente à família *Ericaceae*, é um fruto natural da América do Norte que tem vindo a ser tradicionalmente utilizado para a prevenção de infeções do trato urinário (ITU).<sup>6</sup> O arando é distinguível pelo seu largo espetro de substâncias bioativas principalmente compostos fenólicos, destacando os flavonóides, como as antocianinas, e ainda taninos condensados, como as proantocianidinas. As antocianinas são conhecidas pelas suas propriedades anti-tumorais, antiulcerais, antioxidante e anti-inflamatórias.<sup>38</sup> A cor vermelha característica do arando americano é devida à presença destes flavonóides. As suas concentrações presentes nas bagas do arando americano tendem a aumentar à medida que o fruto amadurece e dependem dos fatores de cultivo e colheita e ainda das condições de armazenamento e processamento.<sup>38</sup>

As conhecidas propriedades antimicrobianas são da responsabilidade dos taninos condensados, proantocianidinas, que são capazes de inibir a aderência de bactérias, como *E.coli*, ao urotélio,<sup>39</sup> bem como diminuir a motilidade dos agentes patogénicos *P.aeruginosa*, *E.coli* e *P.mirabilis* e ainda induzir um estado de limitação de ferro, nutriente essencial para o desenvolvimento do mecanismo de virulência, sideróforo, da *E.coli* uropatogénica,<sup>40</sup> o que limita a sua ação patogénica. Apesar da capacidade de inibição da aderência bacteriana às membranas celulares do epitélio urinário, as proantocianidinas não demonstraram eficácia na remoção das bactérias que já se encontram instaladas,<sup>6</sup> pelo que se conclui que o arando americano é eficaz na prevenção de ITU, não tendo qualquer utilidade no tratamento dessas infeções. Posto isto, como na gravidez é imperativo o tratamento da ITU quando já se encontra instalada, o tratamento de primeira linha passa pelo uso de antibióticos. Não é aconselhada a utilização do arando americano como substituinte da terapêutica antimicrobiana, uma vez que a não utilização da terapêutica adequada origina resultados ineficazes no tratamento da infeção, com consequência de efeitos adversos no desenvolvimento da gravidez.<sup>6</sup> Não obstante, de acordo com os dados e os resultados de vários estudos realizados até ao momento, o arando americano pode ser considerado, não só uma medida preventiva como também um tratamento co-adjuvante.<sup>6</sup>

Melhor do que tratar é prevenir. Desta forma, o uso do arando americano na prevenção da bacteriúria assintomática é a forma ideal de impedir uma possível evolução

para infeções sintomáticas. O *V. macrocarpon*, na forma de fruto fresco ou concentrado e ainda sumos ou *cocktail*,<sup>41</sup> utilizado na prevenção de BA vê a sua eficácia assente na longa tradição de uso e ainda na demonstração através de ensaios clínicos que compararam grupos de placebo com sumos concentrados de arando americano<sup>9,41</sup> ou encapsulações do pó obtido por dissecação do fruto.<sup>39</sup> Estes estudos concluíram que existem benefícios clínicos na utilização do *V. macrocarpon* na prevenção ITU recorrentes.<sup>41</sup> Foram comparados ambos os grupos e demonstrada a diminuição da prevalência de sintomatologia associada a estas infeções no grupo que utilizou arando americano, confirmando a sua eficácia.<sup>9,39</sup> Relativamente às formulações utilizadas, a conformidade e tolerabilidade do sumo concentrado são limitadas, principalmente devido aos sintomas gastrointestinais relacionados com o seu consumo diário,<sup>39</sup> em contrapartida as cápsulas apresentam melhor eficácia e maior conformidade.<sup>9</sup>

Como grupo de risco, nas grávidas é necessário demonstrar não só a eficácia como também a segurança. Apesar de haver registos de longa tradição de uso seguro e de ausência de relatos negativos sobre o uso do arando durante a gravidez, é igualmente afirmada a necessidade de documentação baseada na evidência.<sup>6</sup> Como tal, os estudos realizados a fim de avaliar a segurança da utilização deste fruto, durante o período de gestação, não demonstraram diferenças entre os grupos placebo vs *V. macrocarpon* no que diz respeito aos resultados neonatais e obstetrícios.<sup>6</sup> K.Heitmann *et al.* questionou e estudou possíveis riscos de malformações, bem como parto prematuro e recém-nascidos de baixo peso, associados à utilização do arando durante a gravidez. Não foi encontrada qualquer relação entre o uso de *V. macrocarpon*, aquando o período gestacional, com o desenvolvimento de malformações.<sup>6</sup>

Independentemente da eficácia e segurança confirmadas, tem havido um aumento do número de relatos de casos de interações graves entre varfarina e *V. macrocarpon*.<sup>42</sup> Após o consumo de arando americano ocorre um aumento da RNI que leva ao risco de hemorragias, principalmente em grupos de risco, como é o caso da gravidez.<sup>6</sup> O mecanismo desta interação continua elusivo, uma possível interpretação relaciona-se com a presença de ácido salicílico na constituição do arando americano, cuja capacidade de inibir a agregação plaquetar explica o aumento de hemorragias.<sup>6</sup> Outra possibilidade é demonstrada através de um estudo, onde foi observada a interação entre os fatores de coagulação II, VII e X e o arando americano.<sup>42</sup> Sabendo que são os fatores II e X que contribuem significativamente para a eficácia da varfarina, fica assim demonstrada a interação do fruto com o fármaco, potenciando o seu efeito.

Monurelle Cranberry® é um suplemento alimentar, distribuído em Portugal por Zambon – Produtos Farmacêuticos, que se apresenta na forma de comprimidos revestidos,

de 920 mg, onde os constituídos ativos prendem-se por 120 mg de extractos secos de arando americano e 60 mg de ácido ascórbico (vitamina C).

⇒ ***Vitis vinifera L.***

A videira vermelha, *Vitis vinifera L.*, pertencente à família *Vitaceae*, é uma planta originária do Norte e Sul de África e Sudoeste Europeu, cultivada tanto para fins vinícolas, devido ao fruto - uva, como para fins medicinais, pela utilização das folhas, *V. vinifera L. folium*, no alívio de sintomas de peso nas pernas relacionados com distúrbios circulatórios venosos, alívio do prurido e ardor de hemorroidas e ainda para o tratamento sintomático da fragilidade capilar cutânea.<sup>43</sup> Dentro das formulações obtidas a partir das folhas encontram-se formas sólidas (cápsulas), infusões e preparações semi-sólidas para uso externo (loções e cremes).<sup>44</sup> As folhas da videira vermelha apresentam várias propriedades medicinais como anti-inflamatória, antimicrobiana, hepatoprotetora, broncodilatadora, diurética e com principal destaque as propriedades antioxidantes e as ações vasodilatadoras. Os constituintes responsáveis por estas propriedades são os compostos fenólicos – os flavonóides (4 a 5%), incluindo caemferol-3-O-glucosídeo e mais abundantemente quercetina-3-O-glucosídeo, isoquercetinas, antocianinas, taninos condensados como as proantocianidinas, os monómeros catequinas e epicatequinas, e ainda ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico e estilbenos como o resveratrol, cuja biossíntese é induzida em condições de stress, por exemplo através de fatores ambientais como a radiação UV, infeção por fungos como *B.cinerea*<sup>45</sup> e ainda pelo tratamento à base de  $AlCl_3$ .<sup>46</sup> Segundo a Farmacopeia Francesa, os extratos secos das folhas de videira vermelha têm que apresentar no mínimo 4% de polifenóis totais e 0.2% de antocianinas.<sup>43</sup> Para tal é necessário ter em conta o período de colheita visto que a composição em taninos, nas folhas, depende da fase de desenvolvimento e da posição que ocupa na videira, sendo no outono que se apresentam maiores níveis de catequina, epicatequina e galhocatequina. O maior teor de antocianinas pode ser detetado nas folhas de coloração vermelha, especialmente nessa estação.<sup>43</sup> Segundo a EMA, a dose única de *V. vinifera L.* recomendada diariamente é de 360-720 mg e a duração de tratamento é de 12 semanas, onde a observação dos efeitos terapêuticos pode ocorrer apenas a partir das duas/ três semanas de tratamento.<sup>44</sup>

Devido às suas propriedades antioxidantes, o potencial terapêutico das proantocianidinas é bastante amplo. Na Europa, estes constituintes são utilizados principalmente para o tratamento de perturbações vasculares, tais como IVC, varizes e problemas microvasculares, incluindo fragilidade capilar.<sup>47</sup> As proantocianidinas demonstram

benefício terapêutico em estados de *stress* oxidativo. Estudos em ratos provaram que estes taninos condensados diminuem consideravelmente os níveis de peroxidação lipídica, melhorando o estado antioxidante,<sup>43</sup> inibem a fragmentação do DNA e consequente apoptose, induzidos por estímulos químicos.<sup>48</sup> Estudos em humanos reforçaram a demonstração do mecanismo antioxidante, evidenciado pela diminuição da peroxidação lipídica das LDL e pela maior capacidade de aprisionamento de radicais livre.<sup>48</sup> Numa outra vertente, as proantocianidinas têm uma afinidade de ligação ao tecido vascular, caracterizado por um elevado teor de glicosaminoglicanos, onde é notável uma diminuição da permeabilidade vascular e um aumento da força capilar, da função vascular e da circulação periférica,<sup>47</sup> para além dessa afinidade, têm a capacidade de inibir fortemente várias enzimas envolvidas na degradação do colagénio, da elastina e do ácido hialurónico. Este efeito é, talvez, atribuído à captura de espécies reativas de oxigénio e possível prevenção de danos oxidativos do endotélio vascular.<sup>48</sup> Estudos *in vitro* também descobriram que as proantocianidinas aumentam a resistência das membranas celulares a lesões devido à estimulação do fator de crescimento do endotélio vascular (fator de sinalização envolvido no início do processo de restauração de uma lesão). Estes taninos condensados possuem ainda uma atividade de relaxamento do endotélio dos vasos sanguíneos, devido ao aumento da produção de óxido nítrico.<sup>48</sup>

Segundo a Directiva 2004/24/CE e Directiva 2001/83/CE, os produtos à base de *V. vinifera L. folium* têm a sua eficácia baseada na longa tradição de uso permitindo um processo simplificado para o medicamento e uma redução da necessidade de recorrer a ensaios clínicos, o que não exclui possíveis receios em relação à segurança do medicamento e não invalida a confirmação através de dados clínicos. Um ensaio clínico avaliou a eficácia e a segurança dos extratos de folhas da videira vermelha na IVC, onde foram estudadas as circunferências dos tornozelos e da pantorrilha e ainda os sintomas IVC, como sensação de pernas cansadas e pesadas, sensação de tenção, prurido e dor, nos quais foram comparados o grupo de estudo com o grupo placebo. A conclusão do ensaio clínico demonstra que o grupo de estudo apresentou uma diminuição das circunferências bem como dos sintomas associados à IVC. O tratamento experimental foi bem tolerado, os efeitos adversos reportados foram leves e de baixo número. Concluiu-se que a folha de videira vermelha, uma vez por dia nas doses 360-720 mg é conveniente, eficaz e segura no tratamento da IVC leve a moderada.<sup>49</sup> E.Schaefer *et al.* realizou um estudo observacional onde demonstrou a eficácia e segurança da utilização de extratos de folhas de *V. vinifera L.* (Antistax<sup>®</sup>) na redução clinicamente relevante de edema nas pernas bem como no alívio dos sintomas da IVC. O presente estudo demonstrou que o tratamento, com a utilização de comprimidos revestidos

por película, foi eficaz e bem tolerado. Esta forma farmacêutica parece ser tão eficaz e segura como a formulação em cápsulas no alívio dos sintomas da IVC.<sup>50</sup> A par destes estudos, Monsieur & Van Snick, Kalus *et al.*, Limoni C e Vix *et al.* também contribuíram para a demonstração da eficácia e segurança com os seus estudos.<sup>43</sup>

Os resultados de segurança obtidos a partir dos estudos clínicos, realizados até agora, demonstraram que o uso oral de extratos de folhas de videira vermelha é bem tolerado. Não obstante, na gravidez a segurança fica comprometida. Existem estudos de toxicidade realizados em coelhas grávidas que concluem que não há sinais de toxicidade materna registados durante o período de observação. Não existem evidências visíveis de restrições do crescimento fetal e não foram observados efeitos teratogénicos, quando são utilizadas as doses corretas de extratos de folhas de *V. vinifera L.*<sup>43</sup> Apesar dos estudos de toxicidade realizados até ao momento não demonstrarem efeitos adversos da utilização de *V. vinifera L. folium*, a sua segurança no período de gestação ainda não foi estabelecida, desta forma pela ausência de dados disponíveis, durante a gravidez a utilização não é recomendada.<sup>44</sup> Não obstante, os estados membros apresentam diferentes opiniões sobre o uso dos extratos de folhas de videira vermelha durante a gravidez. Na Áustria a *V. vinifera L.* está indicada, entre outros, para o tratamento de flebite, edema nas pernas e varizes, incluindo durante a gravidez. Pelo contrário, na Hungria a sua utilização não é recomendada durante a gravidez e lactação.<sup>43</sup>

O Antistax<sup>®</sup> (Diavene) é um medicamento à base de videira vermelha para o tratamento de sintomas de insuficiência venosa crónica, tais como pernas inchadas, sensação de peso, dor, cansaço, comichão, tensão e câibras nos gêmeos, que se encontra na forma de comprimidos revestidos. Cada comprimido é constituído por 360 mg de extratos secos de folhas de *Vitis vinifera L.*, onde solvente de extracção é a água. Também pode ser apresentado na forma de gel, para uso externo. O Allestax Gel<sup>®</sup>, para uso externo, foi desenvolvido à base de folhas de videira vermelha contendo adicionalmente óleo de hortelã-pimenta e mentol para uma sensação duplamente refrescante e revigorante.

### ⇒ ***Valeriana officinalis L.***

A valeriana, *Valeriana officinalis L.*, pertencente à família *Valerianaceae*, é uma planta amplamente cultivada, na Europa, para a obtenção em larga escala de preparações farmacêuticas, obtidas a partir do seu rizoma, *Valeriana officinalis L., radix*, cujas propriedades medicinais se prendem no alívio dos sintomas ligeiros de stress mental, ansiedade e no tratamento de distúrbios de sono. Os medicamentos tradicionais à base desta planta são baseados na sua utilização de longa data.<sup>51</sup> Os extratos secos obtidos do rizoma da valeriana

são preparados através de etanol 40-70% (v / v) e administrados oralmente. A dose única recomendada de extratos secos é 450-600 mg equivalentes a 2-3 g de valeriana. Para alívio de tensão nervosa é possível utilizar-se 3 doses diárias e para o alívio dos distúrbios de sono o aconselho será 1 dose antes de dormir. A dose máxima indicada são 4 doses diárias. Devido ao *onset* gradual da eficácia da *V. officinalis* L., para conseguir o efeito do tratamento, é recomendada a utilização contínua durante 2-4 semanas.<sup>51</sup>

O rizoma da valeriana é rico em óleo essencial (0.3-2.1%), onde se podem encontrar predominantemente monoterpenos, como o acetato de bornilo (um dos constituintes maioritários do óleo essencial), isovalerato de bornilo, canfeno, mirtenol, borneol e ácido isovalérico proveniente de alterações dos valpotriatos e da hidrólise do isovalerato de etilo e responsável pelo odor desagradável dos extratos secos, e sesquiterpenos como a valeranona, valerianol, valerenal, acetato  $\alpha$ -quessil,  $\beta$ -eudesmol, tamariceno e pacifigorgiol. Também são encontrados ácidos carboxílicos sesquiterpênicos não voláteis (não inferior a 0.17%), dos quais fazem parte os ácidos valerénico, acetoxivalerénico e hidroxivalerénico. Os valpotriatos (0.1-2%) que compreendem o valtrato, isovaltrato, di-hidrovaltrato, acevaltrato e isovaleroxi-hidroxi-di-hidrovaltrato, são característicos pela sua instabilidade, pelo que se decompõem facilmente originando baldrinal e homobaldrinal, resultantes do valtrato e isovaltrato, respetivamente. Estão também presentes pequenas quantidades de linhanos (0.2%) como o 8-hidroxipinorresinol, alcalóides como a actinidina e valerianina, flavonóides incluindo linarina, 8-metilapigenina e 2-S-hesperidina e por fim aminoácidos livres tais como aginina, glutamina, alanina e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).<sup>29,52</sup>

O GABA é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A inibição neurosináptica é alcançada quando o GABA é libertado a partir de terminais pré-sinápticos e se liga a recetores específicos transmembranares localizados nos neurónios pós-sinápticos, do tipo GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> ou GABA<sub>C</sub>.<sup>53</sup> Os extratos da valeriana atuam nos recetores GABA<sub>A</sub>, cujas subunidades individuais formam uma estrutura pentamérica.<sup>54</sup> Este recetor é ionotrópico pelo que medeia uma inibição sináptica rápida e de curta duração através de uma hiperpolarização direta da membrana pós-sináptica.<sup>53</sup> As propriedades medicinais da valeriana caracterizam-se por mecanismos sinérgicos, onde os seus constituintes contribuem separadamente para o mesmo mecanismo de ação. Os ácidos acetoxivalerénico e hidroxivalerénico inibem a GABA transaminase, enzima responsável pelo catabolismo do GABA, nas junções sinápticas do SNC. Os linhanos verificaram-se como agonistas parciais dos recetores de adenosina do sub-tipo A1, cujas funções no SNC incluem a indução do sono e o alívio da ansiedade. Os valpotriatos aumentam a resposta do GABA aos vários tipos de recetores recombinantes GABA<sub>A</sub>.<sup>52</sup>

A eficácia da valeriana está assente na sua longa tradição de uso, contudo existem estudos comparativos entre grupos placebo e grupos de estudo, que comprovam a sua maior valia no tratamento de insónias não-orgânicas, tensão nervosa acompanhada de insónias e ansiedade/stress.<sup>52</sup> Entre muitos outros cientistas, Ziegler *et al.* demonstrou a eficácia e a tolerabilidade da utilização de extratos obtidos a partir do rizoma da valeriana (600 mg) no tratamento de insónias não-orgânicas, comparativamente ao oxazepam (10 mg), uma benzodiazepina. A qualidade do sono aumentou em ambos os grupos ao longo do tratamento, com maior incidência no grupo com tratamento farmacológico. Não obstante, os efeitos adversos, apontados como síndrome de abstinência, registaram-se com maior intensidade no grupo que assumiu o oxazepam, comparativamente ao grupo que usou extratos de valeriana (36 vs 28.4%, respetivamente).<sup>29,52</sup> Uma revisão sistemática de 16 estudos clínicos que utilizaram extratos de raiz de valeriana, realizada por S.Bent *et al.*, onde foram abrangidas 1093 pessoas com insónias. Destes, 6 estudos concluíram que há benefícios significativos com a administração dos extratos. Os indivíduos sujeitos a valeriana têm uma probabilidade de 80% em relatar uma melhoria do sono, comparativamente a grupos placebo.<sup>55</sup> Num outro estudo, incorporando 391 pessoas, Jacobs *et al.* comparou o grupo de estudo, que utilizou diariamente extratos de raiz de valeriana, com um grupo placebo, durante 4 semanas. Foram estudados os sintomas de insónia e ansiedade, avaliados através do Índice de Gravidade de Insónia (IGI) e do Inventário de Estado-Traço de Ansiedade (STAI). A conclusão do estudo demonstrou uma redução no IGI e STAI, tanto no grupo de estudo como no placebo, com uma intensidade ligeiramente mais acentuada no grupo de estudo.<sup>56</sup> Relativamente ao stress, Pinheiro *et al.* avaliou a eficácia da *Valeriana officinalis L.* no controle da ansiedade durante cirurgias ortodônticas, onde eram avaliados os sintomas como a agitação, tiques nervosos, palidez, suores excessivos, sensação de dormência nas mãos, pés ou lábios e alterações da frequência respiratória, durante a cirurgia. As pessoas submetidas a valeriana apresentavam-se mais calmas e relaxadas durante a intervenção dentária, com um maior efeito sobre a manutenção da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca. Estes resultados demonstram que a valeriana é eficaz no controle da ansiedade, quando utilizada para a sedação consciente de adultos.<sup>57</sup>

Relativamente à segurança, os vastos anos de experiência adquiridos através da utilização terapêutica no Homem indicam que as preparações à base de *V. officinalis L.* são bem toleradas e seguras. Esta informação é complementada com resultados do teste de AMES que se revelaram inequivocamente negativo para todos os extratos. No entanto, um estudo provou que extratos etanólicos do rizoma da valeriana mostraram baixa toxicidade, em ratos, com a administração de doses elevadas e com tratamentos repetidos ao longo de

4-8 semanas.<sup>51</sup> É importante referir que apenas em doses elevadas e períodos de tratamento longo se descreveram efeitos tóxicos. No que diz respeito aos testes de segurança realizados durante a gravidez, não existem investigações experimentais relevantes sobre a toxicidade de reprodução e desenvolvimento.<sup>52</sup> Num estudo onde foram registados todos os nascimentos entre 1995 e 2004, na Suécia, conclui-se que a valeriana foi uma das plantas mais usadas pelas mulheres, durante a gravidez, para o tratamento de insónias e/ou agitação. Não foram observados efeitos adversos, como parto prematuro, recém-nascidos de baixo peso, desconformidades do tamanho gestacional e malformação congénita, das gerações provenientes das gravidezes sujeitas a *V. officinalis* L..<sup>52</sup> Outro estudo realizado por Mahmoudian *et al.* determinou os efeitos, do consumo de *V. officinalis* L. na gravidez, no tamanho do córtex e nos níveis de zinco e cobre, dois elementos essenciais que afetam o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Os resultados indicaram que o consumo de valeriana na gravidez não teve efeito significativo no peso e volume do córtex cerebral, como também não influenciou os níveis de cobre no cérebro fetal. No entanto, diminuiu significativamente o nível de zinco no cérebro, o que significa que o uso de valeriana deve ser limitado durante a gravidez. A deficiência em zinco durante o desenvolvimento pré-natal aumenta os riscos de deficiências neurocomportamentais, como défices de aprendizagem, atenção e memória.<sup>58</sup> Em casos mais severos, a deficiência de zinco induz a morte celular por apoptose através da via intrínseca, que envolve a libertação do citocromo c, a partir das mitocôndrias, que vai desencadear a cascata caspase que leva à ativação caspase-9 e caspase-3 com subsequente fragmentação do DNA e morte celular.<sup>58</sup> Segundo a EMA, a “segurança durante a gravidez e lactação não foi estabelecida. Na ausência de dados suficientes, a utilização durante a gravidez e lactação não é recomendada”.<sup>51</sup>

É de notar uma presumível interação entre os extratos de valeriana com benzodiazepinas, moduladores alostéricos positivos sobre recetores GABA, sugerindo um mecanismo GABAérgico da ação dos extratos da *V. officinalis* L.,<sup>52</sup> pelo que se deve evitar a administração concomitante de ambos.

Valdispert<sup>®</sup> é um medicamento à base de plantas contendo *Valeriana officinalis* L., indicado para a ansiedade ligeira temporária e dificuldade temporária em adormecer. Está comercializado em Portugal, pela Vemedia sob a forma de comprimidos revestidos, onde cada comprimido contém 45 mg de extrato seco de raiz de valeriana (3-6:1, etanol 70% (v/v)). Na sequência do sucesso deste MNSRM, está também comercializado Valdispert Noite<sup>®</sup> que se caracteriza pela adição de melatonina. O Livetan<sup>®</sup> é um medicamento à base de plantas contendo extratos secos de raiz de valeriana (extraídos com etanol 70% V/V),

igualmente utilizado no alívio da tensão nervosa ligeira e dos distúrbios do sono. É comercializado pela Grunenthal na forma de comprimidos revestidos de 500 mg.

## **Conclusão**

A fitoterapia tem vindo a ser implementada ao longo dos anos, por vários grupos populacionais. As mulheres grávidas são encorajadas a escolher este tipo de tratamento uma vez que por ser natural, consideram-no mais seguro quando comparado aos medicamentos convencionais. Para os desconfortos e complicações associados à gravidez, encontra-se realmente uma alternativa nas plantas medicinais que pode ser utilizada com eficácia e segurança neste período característico. Contudo, a extensão de uso de produtos à base de plantas na gravidez tem sido amplamente estudada, uma vez que nem sempre é confirmada a segurança desta terapêutica durante o período de gestação, cujos resultados se podem revelar nefastos tanto a nível fetal como materno.

O gengibre encontra a sua segurança comprovada, bem como a sua eficácia no alívio e prevenção de náuseas, vômitos e azia. É considerado uma terapêutica anti-emética alternativa aos fármacos de síntese. O *Z. officinale Roscoe* é digno do valor medicinal que lhe foi associado e com isto desenvolveu uma popularidade entre as mulheres grávidas que levou a um aumento do seu consumo, perceptível nos dias de hoje. A camomila é uma planta desde sempre muito utilizada pela infusão obtida através dos extratos secos das partes florais. Vários estudos reportaram a utilização destas infusões durante a gravidez para o alívio da azia e outros desconfortos gastrointestinais. Apesar da segurança e eficácia da camomila, na gravidez, não estarem comprovadas através de estudos clínicos, é indicada a sua utilização neste período, baseada na experiência de longa data. O sene é das plantas que contêm laxantes antraquinónicos mais utilizado. Na gravidez, foi demonstrada a sua eficácia no alívio da obstipação, contudo a sua segurança apenas inclui o segundo e terceiro trimestres, onde os benefícios superam os riscos. O primeiro trimestre é o mais suscetível a abortos que podem ser provocados pela indução da contração dos músculos uterinos, pelo que a utilização do sene está contraindicada neste período. O arando americano é tradicionalmente utilizado para a prevenção de infeções do trato urinário, todavia não tem eficácia na eliminação dessas infeções, pelo que o tratamento de primeira linha das ITU passa pelo uso de antibióticos. Todavia, estudos realizados sobre o uso do arando americano durante a gravidez demonstraram que este fruto pode ser considerado, não só uma medida preventiva, segura e eficaz, como também um tratamento coadjuvante das ITU. As folhas da videira vermelha são tradicionalmente associadas ao alívio de sintomas de desconforto e

peso das pernas relacionados com distúrbios circulatórios venosos e ao alívio do prurido e ardor de hemorroidas. A segurança desta planta no período de gestação ainda não foi estabelecida, não obstante, estudos comprovam que o uso oral de extratos de folhas de videira vermelha é bem tolerado, uma vez que não há sinais de toxicidade materna, não existem evidências visíveis de restrições do crescimento fetal nem efeitos teratogênicos. Todavia dada a ausência de mais dados disponíveis, a sua utilização não é recomendada durante a gravidez. A valeriana vê a sua utilização tradicional no alívio dos sintomas ligeiros de *stress* mental, ansiedade e no tratamento de distúrbios de sono. A sua eficácia está assente na sua longa tradição de uso, confirmados por estudos que demonstram a sua mais-valia de utilização. De igual forma, a segurança está baseada nos vastos anos de experiência adquiridos e confirmada através do teste de AMES que se mostrou negativo para todos os extratos de valeriana. Durante a gravidez, não existem investigações experimentais relevantes sobre a toxicidade de reprodução e desenvolvimento, contudo um estudo revelou que o uso da valeriana diminui o nível de zinco no cérebro, o que significa que deve ser utilizada com precaução durante a gravidez.

Sempre que a utilização das plantas medicinais seja feita de forma consciente e respeite todas as indicações sobre a dose e tempo de administração, a fitoterapia demonstra-se uma vantagem e alternativa no alívio e tratamento de sintomas e desconfortos associados à gravidez.

## Referências Bibliográficas

1. DIRECTIVA 2004/24/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 31 de Março de 2004 Que Altera, Em Relação Aos Medicamentos Tradicionais À Base de Plantas, a Directiva 2001/83/CE Que Estabelece Um Código Comunitário Relativo Aos Medicamentos Para Uso Humano.; 2004:136-190. [Acedido a 11 agosto 2016]. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024&from=PT>.
2. DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de Novembro de 2001 Que Estabelece Um Código Comunitário Relativo Aos Medicamentos Para Uso Humano.; 2001. [Acedido a 15 agosto 2016]. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1473365558030&from=PT>. Accessed August 15, 2016.
3. DIRECTIVA 2002/46/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 10 de Junho de 2002 Relativa À Aproximação Das Legislações Dos Estados-Membros Respeitantes Aos Suplementos Alimentares.; 2002:51-57. [Acedido a 5 setembro 2016]. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=PT>.
4. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547-560. doi:10.1016/j.ucl.2015.05.004.
5. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2013;11(1):67-77. doi:10.5114/aoms.2013.39202.
6. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy--the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:345. doi:10.1186/1472-6882-13-345.
7. Body C, Christie JA. Women's Health in Gastroenterology, Gastrointestinal Diseases in Pregnancy. In: Fisher LR, ed. *Gastroenterology Clinics of North America*. Vol 45. Elsevier Inc; 2016:267-283. doi:10.1016/j.gtc.2016.02.005.
8. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*. 2014;13(1):20. doi:10.1186/1475-2891-13-20.
9. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily Cranberry Juice for the Prevention of Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy: A Randomized, Controlled Pilot Study. *J Urol*. 2008;180(4):1367-1372. doi:10.1016/j.juro.2008.06.016.
10. Struckmann JR, Meiland H, Bagi P, Juul-Jørgensen B. Venous muscle pump function during pregnancy. Assessment by ambulatory strain-gauge plethysmography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(3):209-215.
11. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):577-582. doi:10.1016/S0029-7844(00)01228-X.
12. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. European Medicines Agency, London. [Acedido a 11 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-)

\_Community\_herbal\_monograph/2012/06/WC500128142.pdf. Publicado em 2012.

13. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment Report on *Zingiber officinale* Roscoe Rhizoma. In: (HMPC) CoHMP. European Medicines Agency, London. [Acedido a 11 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2012/06/WC500128140.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128140.pdf). Publicado em 2012.

14. Cunha AP da, Teixeira F, Silva AP da, Roque OR. *Plantas E Produtos Vegetais Em Fitoterapia*. 2006.01 ed. (Gulbenkian FC, ed.). Av. de Berna Lisboa; 2006.

15. Willetts KE, Eakangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2003;43(2):139-144. doi:10.1046/j.0004-8666.2003.00039.x.

16. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(1):115-122. doi:10.3122/jabfm.2014.01.130167.

17. Marx W, Kiss N, Isenring L. Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Curr Opin*. 2015;9(2):189-1. doi:10.1097/SPC.0000000000000135.

18. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Ginger herbal medicine: summary for the public. European Medicines Agency, London. [Acedido a 11 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Summary\\_of\\_assessment\\_report\\_for\\_the\\_public/2014/06/WC500168694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2014/06/WC500168694.pdf). Publicado em 2013.

19. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl E. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT<sub>3</sub> receptors: Binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1-2):136-143. doi:10.1016/j.ejphar.2005.10.049.

20. Walstab J, Krüger D, Stark T, et al. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT<sub>3</sub> receptors of enteric neurons. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(5):439-448. doi:10.1111/nmo.12107.

21. Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: Evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. 2012;18(1):22-25. doi:10.1016/j.ctcp.2011.08.007.

22. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol*. 2000;14(6):507-512. doi:10.1016/S0890-6238(00)00106-4.

23. Dissubandara LO, Chandraseka MS. Effects of prenatal ginger rhizome extract treatment on pregnancy outcome and postnatal development of Sprague Dawley rats. *Ceylon J Med Sci*. 2007;50(10):1-6.

24. Westfall RE. Use of anti-emetic herbs in pregnancy: Women's choices, and the question of safety and efficacy. *Complement Ther Nurs Midwifery*. 2004;10:30-36. doi:10.1016/S1353-6117(03)00057-X.

25. Giacosa A, Bombardelli E, Riva A, Porro GB, Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015:1291-1296.

26. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. European Medicines Agency, London. [Acedido a 23 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Herbal\\_monograph/2016/04/WC500204299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/04/WC500204299.pdf). Publicado em 2015.
27. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. European Medicines Agency, London. [Acedido a 23 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2016/04/WC500204296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/04/WC500204296.pdf). Publicado em 2015.
28. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Mol Med Rep.* 2010;3(6):895-901. doi:10.3892/mmr.2010.377.
29. Cunha AP da, Teixeira F, Silva AP da, Roque OR. *Plantas Na Terapêutica Farmacologia E Ensaio Clínicos.* 2007. 11 ed. (Gulbenkian FC, ed.). Av. de Berna Lisboa; 2007.
30. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications. *Midwifery.* 2011;27(1):80-86. doi:10.1016/j.midw.2009.05.010.
31. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1151-1158. doi:10.1002/pds.
32. Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, et al. Herbal supplements in pregnancy: Unexpected results from a multicentre study. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3161-3167. doi:10.1093/humrep/des303.
33. Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):454-461. doi:10.1002/pds.
34. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, folium. European Medicines Agency, London. [Acedido a 15 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2009/12/WC500018219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018219.pdf). Publicado em 2007.
35. Morales MA, Hernández D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol.* 2009;8. doi:10.1155/2009/287247.
36. Kobayashi M, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Regionally differential effects of sennoside a on spontaneous contractions of colon in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(2):121-126. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00088.x.
37. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia Angustifolia* Vahl, Folium. European Medicines Agency, London. [Acedido a 15 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018215.pdf). Publicado em 2006.
38. Viskelis P, Rubinskiene M, Jasutiene I, ?arkinas A, Daubaras R, ?esoniene L. Anthocyanins, antioxidative, and antimicrobial properties of american cranberry (*vaccinium*

macrocarpon ait.) and their press cakes. *J Food Sci.* 2009;74(2). doi:10.1111/j.1750-3841.2009.01066.x.

39. Wing DA, Rumney PJ, Hindra S, Guzman L, Le J, Nageotte M. Pilot Study to Evaluate Compliance and Tolerability of Cranberry Capsules in Pregnancy for the Prevention of Asymptomatic Bacteriuria. *J Altern Complement Med.* 2015;21(11):700-706. doi:10.1089/acm.2014.0272.

40. Maisuria VB, Los Santos YL, Tufenkji N, Déziel E. Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016;6:12. doi:10.1038/srep30169.

41. Lowe FC, Fagelman EI. Cranberry Juice and Urinary Tract Infections: What is the Evidence? *Urology.* 2001;57:407-413. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(00)01100-6.

42. Abdul. MM, Jiang. X, Williams. K, et al. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;154(2):1691-1700. doi:10.1038/bjp.2008.210.

43. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. European Medicines Agency, London. [Acedido a 19 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/01/WC500100390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100390.pdf). Publicado em 2010.

44. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. European Medicines Agency, London. [Acedido a 19 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500100391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100391.pdf). Publicado em 2015.

45. Jeandet P, Sbaghi M, Bessis R, Meunier P. The potential relationship of stilbene (resveratrol) synthesis to anthocyanin content in grape berry skins. *Vitis.* 1995;34(2):91-94.

46. Schmidlin L, Poutaraud A, Claudel P, et al. A Stress-Inducible Resveratrol O - Methyltransferase Involved in the Biosynthesis of Pterostilbene in Grapevine. *Plant Physiol.* 2008;148:1630-1639. doi:10.1104/pp.108.126003.

47. Fine AM. Oligomeric Proanthocyanidin Complexes: History, Structure, and Phytopharmaceutical Applications. *Altern Med Rev.* 2000;5(2):144-151.

48. Oligomeric Proanthocyanidins (OPCs) Monograph. *Altern Med Rev.* 2003;8(4):442-450. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653771>.

49. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, et al. Efficacy of Orally Administered Extract of Red Vine Leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in Chronic Venous Insufficiency (Stages I-II). *Arzneimittelforschung.* 2011;50(02):109-117. doi:10.1055/s-0031-1300174.

50. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. Oedema Protective Properties of the Red Vine Leaf Extract AS 195 (Folia vitis viniferae) in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(04):243-246. doi:10.1055/s-0031-1297103.

51. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. European Medicines Agency, London. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-)

\_Herbal\_monograph/2016/04/WC500205376.pdf. Publicado em 2016.

52. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Valeriana officinalis L., radix and Valeriana officinalis L., aetherolum. European Medicines Agency, London. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-HMPC\\_assessment\\_report/2016/04/WC500205373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2016/04/WC500205373.pdf). Publicado em 2016.
53. Markwardt S, Overstreet-Wadiche L. GABAergic signalling to adult-generated neurons. *J Physiol*. 2008;586(16):3745-3749. doi:10.1113/jphysiol.2008.155713.
54. Khom S, Baburin I, Timin E, et al. Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: Molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*. 2007;53(1):178-187. doi:10.1016/j.neuropharm.2007.04.018.
55. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2006;119(12):1005-1012. doi:10.1016/j.amjmed.2006.02.026.
56. Jacobs BP, Bent S, Tice J a, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):197-207. doi:10.1097/01.md.0000172299.72364.95.
57. Pinheiro MLP, Alcântara CEP, de Moraes M, de Andrade ED. Valeriana officinalis L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(2):109-114. doi:10.4103/0975-7406.129176.
58. Mahmoudian A, Rajaei Z, Haghiri H, Banihashemian S, Hamil J. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. *J Chinese Integr Med*. 2012;10(4):424-429.