

Avaliação Toxicológica de Preparação Fitoterápica Contendo *Piper methysticum* Forst Piperaceae (Kava Kava®) Sobre o Desenvolvimento Pré-Natal em Ratos Wistar

Viviane Machado PINTO ¹, Fernanda Bastos de MELLO ² & João Roberto Braga de MELLO ^{3*}

¹ Universidade Luterana do Brasil.

² Universidade Estadual do Rio Grande do Sul.

³ Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul., Rua Sarmento Leite 500, Porto Alegre 90046-900 RS, Brasil

RESUMO. *Piper methysticum* Forst, conhecida popularmente como kava kava, pertence à família Piperaceae, e é utilizada para diminuir a ansiedade, o medo, e tratar outros distúrbios comportamentais. É um fitoterápico utilizado em diversos países, porém pouco se sabe sobre seus efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal (teratogenicidade). O presente trabalho investigou os efeitos da administração da formulação fitoterápica contendo *Piper methysticum* (Kava Kava®) durante o período de organogênese em ratos Wistar. As ratas foram tratadas com 0 mg.kg⁻¹ (controle), 5 mg.kg⁻¹, 35 mg.kg⁻¹ e 50 mg.kg⁻¹ da formulação fitoterápica, por via oral, do sexto ao décimo quinto dia de gestação. Os resultados revelaram inexistência de alterações no desenvolvimento ponderal, no consumo de ração e água, na massa relativa dos órgãos, nas reabsorções embrionárias, na massa corporal, na vitalidade, no número de fetos por progeneritora e nas alterações macroscópicas externas e esqueléticas dos fetos. Conclui-se que o *Piper methysticum* (Kava Kava®) pode ser considerado seguro, pelo menos quando administrado em doses até 35 mg/kg, durante o período de organogênese em ratos.

SUMMARY. "Toxicological Evaluation of a Phytoterapic Formulation Containing *Piper methysticum* Forst. Piperaceae (Kava Kava®) During Prenatal Development in Wistar Rats". *Piper methysticum* Forst, popular known as kava kava, belongs to Piperaceae family, and is used to reduce anxiety, fright, and to treat behavioral disturbances. In spite of the phytoterapeutic uses in several countries, the effects in embriofetal development are unknown. The present study evaluated the administration of a phytoterapic formulation containing *Piper methysticum* (Kava Kava®) during the organogenic period in Wistar rats. The rats were orally treated with 0 mg.kg⁻¹ (control), 5 mg.kg⁻¹, 35 mg.kg⁻¹ e 50 mg.kg⁻¹ of the phytoterapic formulation, from the 6th to the 15th day of pregnancy. No changes were observed on body weight, food and water intake, relative organ weight, reabsortions, vitality, fetal number, macroscopic alterations and skeletal abnormalities (teratogeny). In conclusion, *Piper methysticum* (Kava Kava®) didn't affect the rat embriofetal development when administered during the organogenic period, at least in doses below to 35 mg/kg.

INTRODUÇÃO

Distúrbios como a ansiedade estão cada vez mais frequentes nos consultórios médicos. Acredita-se que possa vir a substituir a depressão, que é a mais comum das doenças psiquiátricas ¹. Para o tratamento desse tipo de distúrbio, a medicina tem buscado alternativas terapêuticas, como o uso de fitoterápicos. Espécies de plantas como a camomila, kava kava, erva de St. John, ginseng, ginkgo biloba e valeriana são associadas com o crescimento do número de estudos clínicos que investigam seus usos terapêuticos

nos distúrbios psiquiátricos em seres humanos. Formulações farmacêuticas contendo essas plantas estão disponíveis em farmácias e lojas de produtos nutricionais (*health foods stores*) nos Estados Unidos da América e outros países, com variações nas concentrações, dosagens e esquemas terapêuticos ². A kava kava (*Piper methysticum* Forst), é um fitoterápico pertencente à família Piperaceae, que tem sido cultivado por mais de 3000 anos por todo o sul do Pacífico e norte do Havaí. É indicado tanto em casos de ansiedade e insônia ³ como calmante, para in-

PALAVRAS CHAVE: Fitoterápico, Kava kava, *Piper methysticum*, Teratogenicidade, Toxicidade reprodutiva.
KEY WORDS: Kava kava, *Piper methysticum*, Phytoterapic, Reproductive toxicity, Teratogeny.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: jmello@gabinete.ufrgs.br

duzir o relaxamento, tratamento de asma, reumatismo, promover perda de peso, entre outros efeitos ⁴. As preparações contendo *Piper methysticum* apresentam eficácia ansiolítica sem apresentar os efeitos adversos dos benzodiazepínicos, como prejuízo das funções cognitivas, sonolência e redução da coordenação motora ⁵.

O magnetismo do rótulo de um produto indicando que seus componentes são “naturais” é evidente. Entretanto, “natural” não garante que o produto é benéfico ou seguro. Efeitos adversos têm sido relatados com o uso de algumas plantas, como é o caso da erva de St. John (*Hypericum perforatum*) indicado como antidepressivo, que pode causar fotossensibilização em pessoas e animais; do ginseng (*Panax ginseng*), indicado como antidepressivo, diurético e afrodisíaco, podendo provocar diarreia, alterações de pressão arterial, náuseas e excitação ⁶. Algumas espécies de plantas são reconhecidas pela sua alta toxicidade e conseqüente potencial abortivo, como a espirradeira (*Nerium oleander*) e comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia picta*) ⁷. Outras espécies de plantas são usadas sem o conhecimento de que podem levar ao aborto ou anomalias congênitas, se forem utilizadas durante a gestação. É o caso de artemísia (*Artemisia vulgaris*), alecrim (*Rosmarinus officinalis*), erva moura (*Solanum americanum*), melão de São Caetano (*Momordica charantia*), quebra-pedra (*Phyllanthus sp.*), arruda (*Ruta graveolens*), boldo (*Peumus boldus*) ⁷.

Vários anos de observação sobre a prescrição de plantas medicinais para habitantes de Singapura, levaram à conclusão de que este recurso é, muitas vezes, o principal usado por mulheres gestantes ⁸. Todavia, não se pode esquecer que os princípios ativos das plantas podem atravessar a placenta, chegar ao feto, podendo levar à ocorrência de malformações. Tal precaução está presente no *European Bulletin of Drug Research*, que registra a inexistência de estudos controlados durante a gestação, é recomendada que o uso de kava kava seja evitado nesse período ⁹.

Recentemente o *Piper methysticum* foi associado a casos de hepatotoxicidade na Suíça e Alemanha ¹⁰. Esses casos incluem hepatite, cirrose e insuficiência hepática. Estes fatos conduziram a retirada, no mercado francês, alemão e suíço, de todos os produtos contendo *Piper methysticum*, até que se tenham estudos mais específicos. Nos EUA foi solicitado que consumidores e médicos informem sobre qualquer efeito adverso com o uso de kava kava ¹¹. No

Brasil, foi indicada a mudança das embalagens de produtos contendo *Piper methysticum*, devendo incluir a frase: “Venda sob prescrição médica” ¹².

Em virtude da lacuna existente quanto aos efeitos da kava kava usada durante a gestação, o presente estudo avaliou a toxicidade reprodutiva de preparação fitoterápica contendo *Piper methysticum* (Kava Kava®) administrada a ratas Wistar, durante o período de organogênese, modelo internacionalmente recomendado para estudos dessa natureza.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram usadas 96 ratos albinos Wistar (72 fêmeas e 24 machos), com 90 dias de idade, criados e mantidos no Biotério do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS, com condições constantes de umidade, temperatura (21 °C ± 2) e ciclo de claro/escuro de 12 h (claro das 9 às 21h), alimentados com ração comercial Nuvilab CR1 (Nuvital® Ltda., Colombo/PR) e água *ad libitum* durante todo o período experimental. Manutenção, alimentação, tratamento e eutanásia dos animais experimentais obedeceram práticas éticas recomendadas, segundo as boas práticas de laboratório (BPL-NIT-DICLA-INMETRO). A eutanásia foi realizada com tiopental sódico (35 mg/kg) por via intraperitoneal seguida de exsanguinação.

Acasalamento

No período de acasalamento, as ratas virgens foram acasaladas na proporção de 3:1, nas 2 últimas horas de escuro (7 às 9 hs). A constatação de cópula foi realizada mediante a presença de espermatozoides no esfregaço vaginal. Vinte e quatro horas após a constatação do esfregaço vaginal positivo foi considerado o primeiro dia de gestação. As fêmeas foram mantidas em caixas individuais até o final do experimento.

Preparação fitoterápica utilizada

Foi utilizada a apresentação farmacêutica Kava Kava®, produzida pela Herbarium Laboratório Botânico Ltda. (PR - Brasil). A apresentação farmacêutica foi adquirida em Farmácia da cidade de Porto Alegre - RS, estando dentro do prazo de validade, e registrado no Ministério da Saúde sob o número 11860023. O fitoterápico é comercializado em forma de pó de rizoma de kava kava, em cápsulas de 400 mg. O conteúdo das cápsulas foi diluído em água destilada, de

forma que as diferentes concentrações pudessem ser administradas em volume de 10 ml/kg.

Tratamento

Para a avaliação da toxicidade, foi utilizado o segmento II de avaliação de toxicidade pré-natal, conforme a "Environmental Protection Agency" (EPA)¹³. As fêmeas foram divididas em 4 grupos: grupo KK 5 mg/kg (n = 10); grupo KK 35 mg/kg (n = 10); grupo KK 50 mg/kg (n = 11) e grupo controle (água destilada em volume idêntico aos demais) (n = 11). Todas as fêmeas recebiam tratamento diário per os com auxílio de sonda oro-gástrica do sexto ao décimo quinto dia de gestação (período de organogênese).

Variáveis avaliadas

Nas fêmeas foram avaliados: massa corporal diária (g); consumo diário de ração (g) e água (ml); peso relativo (%) das vísceras no final da gestação (fígado, rins, baço, coração, ovários e útero); sinais de aborto; número de implantes uterinos; número de corpos lúteos, taxa de perdas pós-implantação. Nos fetos foram avaliados: alterações macroscópicas externas; número de filhotes por ninhada; percentual de machos e fêmeas; número de vivos e mortos; peso individual; percentual de alterações ósseas; taxa de teratogenia.

Avaliação óssea dos fetos

No 21º dia de gestação, as fêmeas foram anestesiadas com tiopental sódico (35 mg/kg, via intraperitoneal), o abdômen foi incisado, o útero exposto e removido junto com ovários. Através de incisão do útero os fetos foram removidos, identificados individualmente, sexados, avaliados quanto à vitalidade e alterações macroscópicas externas. Foram então fixados em formalina tamponada (10%) e processados conforme técnica de coloração óssea com aliza-

rina como descrito por Taylor e Van Dike¹⁴. A avaliação individual dos fetos diafanizados foi realizada em lupa com aumento de 4 vezes, tendo como referência o Atlas de Anomalias Externas e Esqueléticas de Ratos¹⁵.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de análise de variância (ANOVA) e, as variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste qui-quadrado. O nível de significância foi estabelecido para uma confiança de 95%¹⁶.

RESULTADOS

O ganho relativo de massa corporal durante os 21 dias de gestação, calculado a partir da medida diária da massa corporal das ratas tratadas por via oral com *Piper methysticum* (Kava Kava®) em 3 diferentes dosagens e o grupo controle não mostrou diferença estatisticamente significativa entre grupos. Não houve diferença no consumo diário de água e ração.

A Tabela 1 apresenta a massa relativa dos órgãos das fêmeas tratadas com *Piper methysticum* (Kava Kava®) e do grupo controle, durante o período de organogênese. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos.

As variáveis reprodutivas referentes às ratas tratadas com *Piper methysticum* (Kava Kava®) nas doses de 5 mg/kg, 35 mg/kg, 50 mg/kg e grupo controle estão resumidas na Tabela 2. Verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação às variáveis avaliadas.

Na Tabela 3 são apresentadas as alterações ósseas encontradas nos fetos examinados em cada grupo. As alterações estão discriminadas por região anatômica e tipo de alteração. Verifica-se que o número de alterações ósseas encontradas nos fetos tratados não diferem estatística-

Órgãos	Controle (N= 11)	KK 5 mg/kg (N= 10)	KK 35 mg/kg (N = 10)	KK 50 mg/kg (N= 11)
Coração	0,318 ± 0,030	0,314 ± 0,023	0,309 ± 0,019	0,379 ± 0,028
Baço	0,358 ± 0,073	0,334 ± 0,062	0,356 ± 0,035	0,339 ± 0,046
Fígado	4,917 ± 0,512	5,083 ± 0,491	4,884 ± 0,579	4,857 ± 0,473
Rim direito	0,334 ± 0,022	0,339 ± 0,028	0,329 ± 0,024	0,36 ± 0,022
Rim esquerdo	0,327 ± 0,025	0,327 ± 0,020	0,320 ± 0,029	0,318 ± 0,035
Adrenal direita	0,014 ± 0,002	0,015 ± 0,006	0,017 ± 0,006	0,016 ± 0,004
Adrenal esquerda	0,016 ± 0,003	0,018 ± 0,005	0,016 ± 0,004	0,018 ± 0,004
Pulmões	0,524 ± 0,050	0,545 ± 0,080	0,505 ± 0,063	0,566 ± 0,087

Tabela 1. Massa relativa dos órgãos (%) das fêmeas tratadas com *Piper methysticum* (Kava Kava®). As ratas foram tratadas do 6º ao 15º dia de gestação, nas doses de 5 mg/kg, 35 mg/kg, 50 mg/kg e o grupo controle tratado com água destilada (10 ml/kg). São apresentados os valores médios ± desvio padrão.

Índice	Controle	KK 5mg/kg	KK 35mg/kg	KK 50 mg/kg
Nº de fetos (mães)	94 (11)	103 (10)	71 (10)	108 (11)
Nº de fetos/ninhada	8,55 ± 2,77	10,3 ± 4,5	7,10 ± 5,43	9,82 ± 1,66
Corpos lúteos	13,18 ± 3,82	13,20 ± 3,85	12,10 ± 1,85	12,82 ± 1,40
Sítios de implantação uterina	9,45 ± 2,94	11,10 ± 4,07	9,00 ± 4,67	10,45 ± 1,97
Perdas pré-implantação (%) ^a	26,8	19,5	26,9	18,1
Perdas pós-implantação (%) ^b	9,8	16,8	37,7	5,6
Massa corporal dos fetos (g)	4,96 ± 0,08	4,97 ± 0,10	4,83 ± 0,13	5,00 ± 0,18
Vitalidade fetal (%)	100	100	92,9	100
Alterações macroscópicas	Nihil	Nihil	Nihil	Nihil

Tabela 2. Variáveis reprodutivas das ratas tratadas com *Piper methysticum* (Kava Kava®). As ratas foram tratadas do 60 ao 150 dia de gestação, nas doses de 5 mg/kg, 35 mg/kg, 50 mg/kg e o grupo controle tratado com água destilada (10 ml/kg). São apresentados os valores médios das observações indicadas ± desvio padrão e as taxas de perdas pré e pós-implantação. ^a Perdas pré-implantação = número de corpos lúteos - número de sítios de implantação/ número de corpos lúteos X 100. ^b Perdas pós implantação = número de sítios de implantação - número de fetos/ número de sítios de implantação X 100.

Variação	Controle	KK 5 mg/kg	KK 35 mg/kg	KK 50 mg/kg
Ossificação incompleta				
Crânio	3 (3,2%)	1 (1,0%)	6 (8,5%)	7 (6,5%)
Escápula	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Supraoccipitais	2 (2,1%)	Nihil	Nihil	1 (0,9%)
Esternebras	Nihil	6 (5,8%)	2 (2,8%)	10 (9,3%)*
Não ossificação				
Falanges dos membros anteriores	53 (56,4%)	57 (55,3%)	36 (50,7%)	49 (45,4%)
Falanges dos membros posteriores	6 (6,4%)	9 (8,7%)	8 (11,3%)	10 (9,3%)
Metatarso	34 (36,2%)	41 (39,8%)	24 (33,8%)	37 (34,3%)
Esternebras	Nihil	Nihil	Nihil	1 (0,9%)
Metacarpo	4 (4,3%)	Nihil	2 (2,8%)	2 (1,9%)
Malformações				
Fontanela aumentada	5 (5,3%)	Nihil	Nihil	14 (13,0%)*
Costela supranumerária	8 (8,5%)	2 (1,9%)	7 (9,9%)	12 (11,1%)
Costelas onduladas	2 (2,1%)	Nihil	Nihil	6 (5,6%)*
Esternebras ausentes	Nihil	1 (1,0%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
Esternebras bipartidas	Nihil	Nihil	Nihil	1 (0,9%)
Esternebras fusionadas	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Esternebras disformes	2 (2,1%)	Nihil	2 (2,8%)	2 (1,9%)
Tuberosidade deltóide disforme	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Clavícula irregular	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Úmero disforme	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Rádio/ulna curto	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Rádio/ulna disforme	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Fêmur curto	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Metacarpo disforme	1 (1,1%)	Nihil	Nihil	Nihil
Esternebra com ossificação extra	Nihil	2 (1,9%)	Nihil	Nihil
Parietal com ossificação extra	Nihil	Nihil	1 (1,4%)	Nihil
Atlas disforme	Nihil	Nihil	1 (1,4)	Nihil
Número de ratas (fetos)	11 (94)	10 (103)	10 (71)	11 (108)

Tabela 3. Ocorrência de alterações ósseas nos fetos de fêmeas tratadas por via oral com *Piper methysticum* (Kava Kava®). As ratas foram tratadas do 6º ao 15º dia de gestação, nas doses de 5 mg/kg, 35 mg/kg, 50 mg/kg e o grupo controle tratado com água destilada (10 ml/kg). Valores expressos em número e percentual de fetos acometidos. * Diferença significativa, p<0,05.

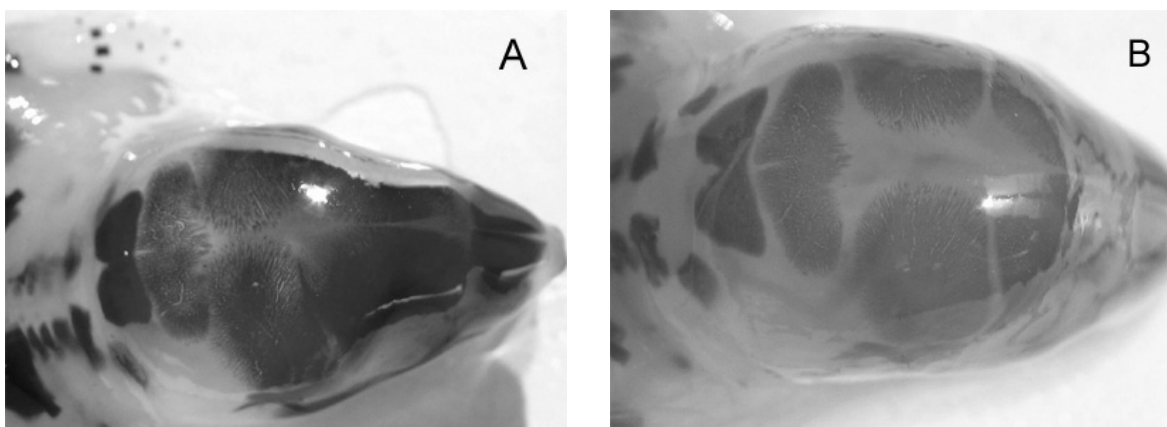


Figura 1. Fetos diafanizados de progenitoras do grupo controle e tratados com *Piper methysticum*. **A:** feto do grupo controle mostrando fontanela normal. **B:** feto do grupo KK50 mk/kg mostrando fontanela aumentada.

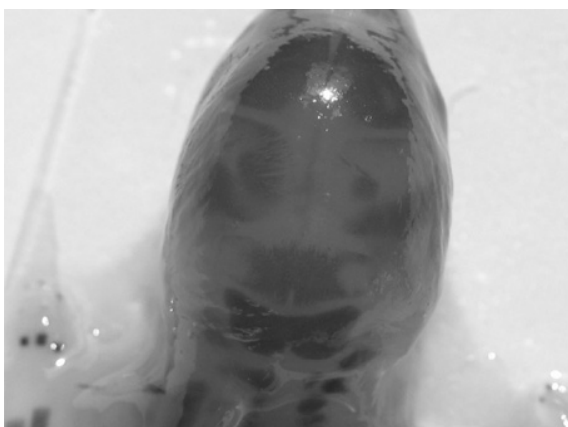


Figura 2. Feto diafanizado do grupo tratado com *Piper methysticum* KK 50 mg/kg, apresentando ossificação incompleta do crânio.

mente entre os grupos avaliados (teste qui-quadrado, $p < 0,05$).

Não foram observadas alterações macroscópicas externas nos fetos dos grupos tratados (Figs. 1 a 4).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A toxicidade sistêmica se manifesta através de alterações no desenvolvimento ponderal dos animais experimentais, redução do consumo de água e ração, alterações comportamentais como prostração, apatia e presença de pelos arrepiados, além de alterações na massa relativa de órgãos¹⁷. A formulação fitoterápica contendo *Piper methysticum* (Kava Kava®) testada neste trabalho não interferiu significativamente no desenvolvimento ponderal e no consumo de água e ração das fêmeas tratadas em relação ao grupo controle. Houve aumento da massa corporal de todos os grupos, como esperado para fêmeas em gestação. Mesmo com a utilização da maior

dosagem de *Piper methysticum* (50 mg/kg) não foram observados efeitos adversos com dermatopatias (escamação, pele seca, icterícia), perda de pelos, diminuição de apetite, redução de peso e alteração de massa relativa de órgãos. Estes efeitos são registrados com a utilização de doses elevadas, entre 300 e 800 mg/dia de *Piper methysticum* quando administrado por período superior a sessenta dias⁶.

As variáveis reprodutivas das ratas tratadas com *Piper methysticum* (Kava Kava®) não diferiram das observadas no grupo controle, exceto o número de filhotes viáveis na dose de 35 mg/kg, cuja vitalidade foi de 92%. Este fato se justifica pela existência de uma ninhada no grupo com 16 filhotes, dos quais 5 estavam mortos. As ratas apresentam ninhadas que variam entre 6 e 12 filhotes, sendo a viabilidade reduzida quando ninhadas tem um número muito superior ao habitual¹⁸.

Em relação a massa corporal, tanto os filhotes do grupo controle como os dos grupos tratados com *Piper methysticum* (Kava Kava®) apresentaram peso ao nascer dentro de parâmetros fisiológicos para a espécie e, compatíveis com os dados históricos de nosso laboratório. A administração de uma mistura de princípios ativos da planta (cavaína 40%, dihidrocavaína 40% e iangonina 20%) em suspensão a 5% em óleo vegetal, por via oral a ratas Wistar, nas dosagens de 100 ou 500 mg/kg, do sexto ao décimo quinto dia de gestação, determinou diminuição da média de peso dos filhotes com relação ao grupo controle, entretanto, apesar da diminuição, os valores permaneciam dentro de limites fisiológicos¹⁹.

Os resultados obtidos no presente trabalho não revelaram aumento na ocorrência de va-

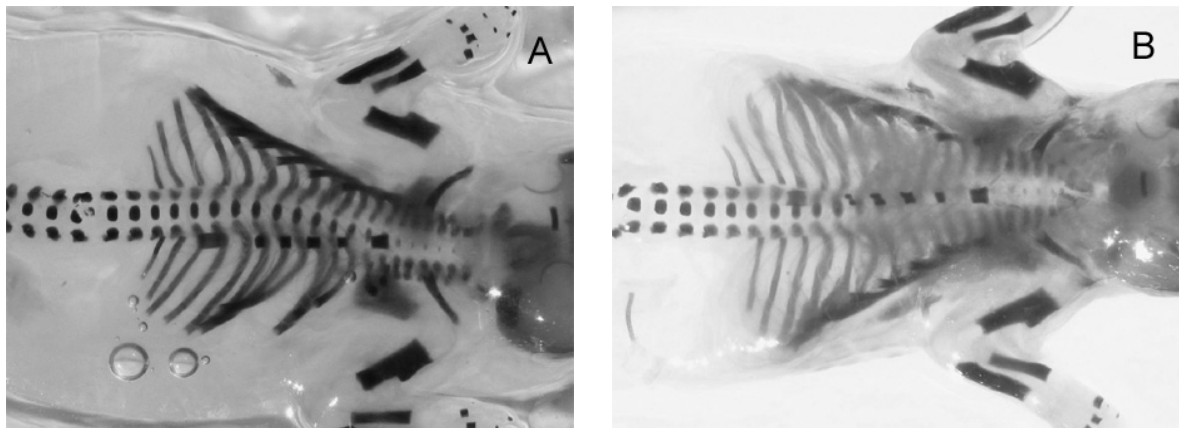


Figura 3. Fetos diafanizados de progenitoras do grupo controle e tratadas com *Piper methysticum*. **A:** feto do grupo controle apresentando ossificação completa das esternébras. **B:** Feto do grupo KK 50 mg/kg com ossificação incompleta das esternébras.

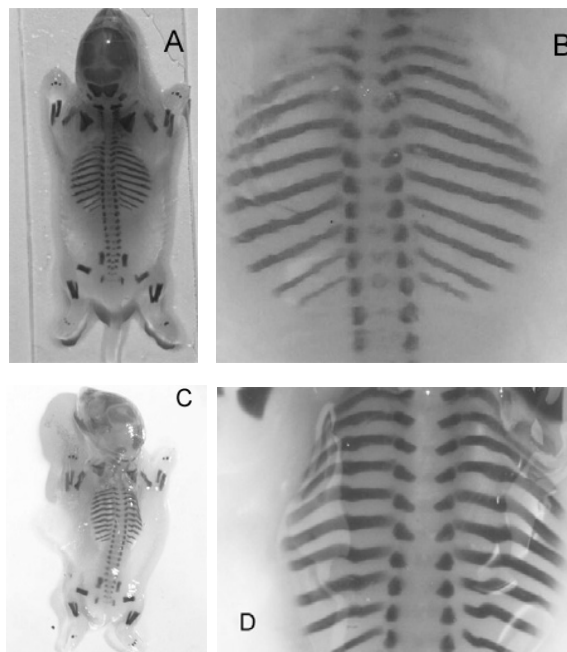


Figura 4. Fetos diafanizados de progenitoras do grupo controle e tratados com *Piper methysticum*. **A:** Feto do grupo controle apresentando costelas de formato normal. **B:** Costelas normais em detalhe. **C:** Feto do grupo KK 50 mg/kg apresentando costelas onduladas. **D:** Costelas onduladas em detalhe.

riações esqueléticas nos fetos tratados com *Piper methysticum* em comparação com o grupo controle. Porém, houve aumento significativo na ocorrência de ossificação incompleta das esternébras e fontanela aumentada no grupo tratado com a dose de 50 mg/kg. O tratamento de ratas e coelhas com uma mistura de princípios ativos da planta, em doses de 500 e 200 kg/kg, respectivamente, não determinou a ocorrência de anormalidades esqueléticas e viscerais, não sen-

do considerados teratogênicos ou embriotóxicos¹⁹.

As alterações esqueléticas podem ser consideradas variações do normal, retardos do desenvolvimento do esqueleto e malformações. As variações individuais consistem na ausência dos centros de ossificação esperados no momento da cesariana. Os retardos do desenvolvimento ósseo estão relacionados com a ausência dos centros de ossificação em estruturas bilaterais ou na presença de forma e/ou tamanho claramente sugestivos de um estágio precoce de desenvolvimento. Incluem-se nesta classificação as ossificações incompletas dos ossos do crânio e fontanelas aumentadas. Já as malformações do esqueleto estão relacionadas com a ausência parcial ou total de ossos importantes, encurtamentos, arqueamentos, assimetrias, fusões, fendas ou duplicidade¹⁹. Em nosso trabalho houve um percentual aumentado de não ossificação das falanges, tanto nos membros anteriores como posteriores. As falanges terminais dos ratos normalmente estão ausentes na hora da cesariana, devido à ausência dos centros de ossificação²⁰.

A prevalência de malformações esqueléticas nos fetos foi muito baixa em nosso trabalho e, as ocorrências não foram dose-dependentes. A única malformação com significância estatística foi a de costelas onduladas no grupo tratado com a dose de 50 mg/kg.

Em conjunto, os resultados mostram que a preparação fitoterápica contendo *Piper methysticum* (Kava Kava®) pode ser considerada segura, pelo menos quando administrada em dose até 35 mg/kg, durante o período de organogênese em ratas.

Agradecimentos. Este trabalho teve suporte financeiro da CNPQ e PROPESQ/UFRGS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayes, P.E. & C.K. Kirkwood (1992) "Anxiety Disorders". In: Dipiro, J.D. et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic Approach*. 2 ed. Elsevier Science Publishing. New York. p. 1092-1106.
2. Basko, I. (2002) *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association* **20**: 17-24.
3. Simões, C.M.O. (2001) "Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul" 3ed. Editora da UFRGS. Porto Alegre. 321p.
4. Singh, Y.N. (1992) *J. Ethnopharmacol.* **37**: 13-45.
5. Simões, C.M.O.; E.P. Schenkel; G. Gosmann; J C.P. Mello; L.A. Mentz; P.R. Petrovick (2003) "*Farmacognosia da planta ao medicamento*". Ed. UFRGS. Porto Alegre. 1104p.
6. Ernst, E. (2002a) *Annals of Internal Medicine* **136**: 42-53.
7. Dantas, L.P., A.P. Sasi, D.A.J. Oliveira, T.H.T. Maurício, I.S.B. Gomes. Malformações congênitas como causa de utilização de plantas medicinais durante a gestação. Disponível em: <http://www.portalginecologia.com.br>. Consulta: 30 de maio de 2004.
8. Wong, H.B. (1979) *Journal of Singapore Paediatrics Society* **21**: 168-78.
9. Ernst, E. (2002b) *Lancet* **359**: 1865.
10. Sing, Y.N. & A.K. Davota (2003) *Planta Medica* **69**: 496-9.
11. FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Consulta: 05/06/2002.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2002) ANVISA. Resolução RE N. 356, de 28 de fevereiro de 2002. Brasília.
13. Environmental Protection Agency (1996) EPA. Health effects test guidelines - OPPTS 870: 3800. Reproduction and fertility.
14. Taylor, W.R. & G.C. Van Dike (1985) *Cybium* **9**: 107-119.
15. Chahoud, I. (1977) "*Atlas of external and skeletal anomalies in rats*". CD-ROOM, Berlim: PR & C Multimídia, Leipzig.
16. Laponni, J.C. (2000) "*Estatística usando o Excel*". Ed. Laponni Treinamento. 451 p.
17. Mello, J.R.B., A. Langeloh, G. Habermehl, H.C. Krebs, et al. (1997) *Arq. Fac. Vet. UFRGS* **25**: 34-42.
18. Harkness, J.E. & J.E. Wagner (1993) *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. ed. Roca. São Paulo. 238 p.
19. Hapke, H.J., W. Sterner, E. Heisler, H. Brauer. (1971) *Farmacologia [Prat]*. **26**: 692-720.
20. Lork, D. (1977) "Evaluation of skeleton". In: Neubert, D., H.J. Nerker, T.E. Kawasigroch. *Methods in prenatal toxicology, evaluation of embryotoxic effects in experimental animals*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 474 p.