

Efeito de *Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutivo feminino: uma revisão

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

DOI 10.17648/2446-4775.2019.695

Montanari, Tatiana^{1*}; Farret, Ana Braga¹.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Departamento de Ciências Morfológicas, Rua Sarmiento Leite, 500, CEP 90050-170, Farroupilha, Porto Alegre, RS, Brasil.

*Correspondência: t.montanari@bol.com.br.

Resumo

A sociedade moderna desenvolveu uma dependência da alopatia para o controle da maioria das doenças e, no caso das mulheres, de seu ciclo reprodutivo e minimização dos sintomas associados. Havendo, entretanto, uma crescente adesão à fitoterapia. *Artemisia* L. é recorrentemente citada em levantamentos etnobotânicos como reguladora da fertilidade. A presente revisão compilou resultados de experimentos sobre o efeito das espécies desse gênero no ciclo reprodutivo feminino, visando compreender seus mecanismos de ação. A revisão bibliográfica foi feita a partir das bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES. Foram selecionados 12 artigos sobre sete espécies de *Artemisia* (*A. absinthium* L., *A. annua* L., *A. dracuncululus* L., *A. herba-alba* Asso, *A. kopetdaghensis* Krasch., Popov & Lincz. ex Poljakov, *A. monosperma* Delile e *A. vulgaris* L), sendo identificados os seguintes efeitos sobre o organismo materno e a prole: desequilíbrio hormonal, diminuição da fertilidade, atividade anti-implantação e embriofetotoxicidade. Considerando o potencial desse gênero como contraceptivo e interruptor gestacional, adverte-se sobre o perigo do consumo por gestantes e sugere-se um aprofundamento dos estudos etnofarmacológicos para que suas propriedades sejam aproveitadas em futuros derivados.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Medicina reprodutiva. Saúde da mulher. Fitoterapia. Etnofarmacologia.

Abstract

Modern society has created a dependency in allopathy in order to control most diseases, in women's case, to control their reproductive cycle and minimize the associated symptoms. However, there is a growing adherence to phytotherapy. *Artemisia* L. is recurrently cited in ethnobotanical studies as fertility regulator. This review compiled experiments about the effect of species of this genus on the female reproductive cycle, aiming to understand its mechanisms of action. The research was conducted using PUBMED, LILACS, SciELO databases and the CAPES journal portal. Twelve articles concerning seven species of *Artemisia* L. (*A. absinthium* L., *A. annua* L., *A. dracuncululus* L., *A. herba-alba* Asso, *A. kopetdaghensis* Krasch., Popov & Lincz.

ex Poljakov, *A. monosperma* Delile and *A. vulgaris* L.) were selected, the following effects on the maternal organism and litter were identified: hormonal imbalance, fertility decrease, anti-implantation activity and embryofetotoxicity. Considering the potential of this genus as contraceptive and interceptive, the risk of its consumption by pregnant women is emphasized, and it is suggested a deepening study in ethnopharmacological area so that properties could be used in future derivatives.

Keywords: Medicinal plants. Reproductive medicine. Women's health. Phytoterapy. Ethnopharmacology.

Introdução

As civilizações primitivas logo perceberam a existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de toxicidade ou potencial curativo. O acúmulo desse conhecimento empírico por diversos grupos étnicos tornou o emprego de plantas medicinais uma prática generalizada. No Brasil, as contribuições de povos indígenas, africanos e imigrantes resultaram em uma medicina popular rica e original. A seleção de espécies vegetais para o estudo baseada na alegação de um efeito terapêutico é um valioso atalho para a descoberta de fármacos, já que seu uso tradicional pode ser considerado uma pré-triagem e um indicativo da presença de compostos bioativos. A partir de dados etnobotânicos foram desenvolvidos alguns dos mais valiosos medicamentos^[1-3].

A investigação sistemática aliada à sabedoria popular resulta em melhor aproveitamento dos recursos vegetais e pode contribuir para a autonomia do país no gerenciamento das políticas de saúde^[2,4]. Em 2008, o governo aprovou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos^[5]. Em 2009, o Ministério da Saúde publicou a *Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde* (RENISUS), com 71 espécies tradicionalmente usadas no país, passíveis de distribuição como fitoterápicos pelo programa de assistência médica governamental^[6]. Embora para o seu registro não sejam obrigatórios testes sobre teratogenicidade, é importante que sejam desenvolvidos, tendo em vista a adesão aos fitoterápicos pelas mulheres grávidas, receosas dos riscos das drogas alopáticas^[7-9].

Entre as espécies publicadas na RENISUS, encontra-se *Artemisia absinthium* L.,^[6] conhecida popularmente como "losna". Ela pertence à família Asteraceae, uma família botânica muito utilizada para fins medicinais, tanto no Brasil quanto em outras partes do mundo^[10], devido ao elaborado metabolismo secundário que possibilita a síntese de produtos com atividade farmacológica^[11].

O gênero *Artemisia* L. compreende cerca de 500 espécies^[12]; com origem no hemisfério norte, algumas espécies já têm distribuição cosmopolita; há compostos bioativos, como a artemisinina, com atividade antimalárica^[13]. *A. absinthium* L., cultivada inclusive no estado do Rio Grande do Sul, é usada como colerética, colagoga, diurética, vermífuga, antifebril e carminativa; antes era utilizada para a fabricação do licor de absinto; seu óleo essencial contém cariofileno, bisaboleno, azulenos (responsáveis pelas propriedades anti-inflamatória e antifebril) e o monoterpene tujona (neurotóxico e convulsionante); os princípios amargos desse vegetal são encontrados nas flores e folhas, constituindo-se predominantemente de lactonas sesquiterpênicas^[1,14]. Em diferentes populações, preparados de *Artemisia* são tomados com fins emenagogo, contraceptivo ou abortivo^[15].

Para o estabelecimento e a manutenção da gestação, os hormônios desempenham papel fundamental^[16]. O transporte do embrião e o preparo do útero para a implantação ocorrem em resposta ao nível de estrógeno e progesterona secretados pelo corpo lúteo do ovário. Outros hormônios também são necessários, como as gonadotrofinas hipofisárias, a gonadotrofina coriônica e as prostaglandinas ovarianas e uterinas^[17].

A ação emenagoga ou abortiva de plantas pode ser promovida por substâncias capazes de estimular as contrações uterinas^[18-19]. O aborto pode ser ainda desencadeado por constituintes citotóxicos, que afetam o desenvolvimento do embrião^[20].

Os compostos químicos podem comprometer a gestação, atuando sobre o organismo materno ou embriofetal como alvo primário, quando a ação é direta; ou sobre o organismo embriofetal como alvo secundário, decorrente da intoxicação materna^[21-23].

Os períodos gestacionais apresentam diferentes sensibilidades aos agentes externos^[17]. No período pré-implantação, as células embrionárias exibem pluripotência, e o efeito irá depender do número de células atingidas, podendo ocasionar embriofetividade ou, devido à capacidade de reposição das mesmas, desenvolvimento normal do conceito^[24]. Dados epidemiológicos indicam que 50% das perdas gestacionais ocorrem antes ou no momento da implantação do embrião^[25]. A organogênese é uma fase suscetível a teratogênicos, os quais interferem na formação dos tecidos e dos órgãos^[17]. No período fetal, a exposição pode provocar alterações funcionais ou comportamentais e retardo no desenvolvimento pós-natal^[22].

O presente estudo visa compilar as investigações sobre o efeito de *Artemisia* no ciclo reprodutivo feminino (morfofisiologia do sistema reprodutor, regulação hormonal dos ciclos ovariano e uterino, e, nos casos de gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal), a fim de melhor compreender os mecanismos de ação associados.

Material e Método

As espécies de *Artemisia* foram consultadas em março de 2018, na plataforma *The Plant List*^[26], devido à sua abrangência internacional. Introduzido o gênero *Artemisia* no campo de pesquisa, foram gerados 2.290 registros; agrupadas as espécies com o *status* aceito e descartados aqueles não resolvidos, restaram 530 espécies e subespécies de *Artemisia*, todas publicadas pela *The International Compositae Alliance*; retiradas as subespécies e variedades, foram listadas 481 espécies.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando descritores consultados no *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS): *Artemisia* com o epíteto específico, *female*, *reproductive medicine*, *women's health*, *toxicity*, *pregnant women*, *embryo implantation* e *embryonic development*. Se, ao buscar determinada espécie de *Artemisia*, não fossem obtidos resultados, não eram utilizados os descritores seguintes. Caso a busca gerasse resultados, era utilizada a espécie e os descritores, combinados entre eles, para filtrar os estudos de interesse.

Os critérios de inclusão dos artigos levantados foram: publicação de 1970 a 2018; em inglês, português ou espanhol; metodologia experimental bem definida e padronizada (menção da espécie utilizada, de qual o material vegetal e o tipo de extração e do tratamento dos grupos, ou seja, possuir controle, indicar o número

de indivíduos utilizados, suas doses e via de administração); mamífero como modelo animal, ética no uso dos animais, e experimento relacionado ao ciclo e/ou sistema reprodutor feminino. A ausência das características citadas foi o critério de exclusão.

A pesquisa gerada é qualitativa e os dados dos artigos compilados são multidisciplinares, permeando as áreas da Morfologia – Embriologia, Farmacologia – Etnofarmacologia e Toxicologia da Reprodução.

Resultados

A partir da lista de 481 espécies de *Artemisia* consultadas nas bases de dados, obteve-se pelo menos um resultado de pesquisa para 162 delas. Aplicados os critérios de inclusão, foram selecionados 12 artigos referentes a sete espécies, cujos dados foram compilados na **TABELA 1**. Os resultados apresentados são aqueles que diferiram significativamente de seus grupos controle.

TABELA 1 – Compilação dos dados dos artigos de *Artemisia* selecionados.

Espécie	Material vegetal	Animal	Tratamento	Resultados
<i>A. absinthium</i>				
(1) Rao et al., 1988 ^[27]	extrato hidroalcoólico das folhas secas	ratas Wistar gestantes n=6	oral 200mg/kg/dia implantação: 1-7dg; laparotomia 10dg e gestação a termo organogênese: 11-13dg; sacrifício 20dg	1-7dg 66% anti-implantação 11-13dg diminuição fetos
(2) Desaulsniers et al., 2016 ^[28]	decoção das folhas frescas	ratas gestantes n=12	oral (decocto 1% na água) estresse por calor + água ou decocto 1% temperatura neutra + água ou decocto 1%	estresse por calor + decocto: efeito protetor fertilidade fetos machos
<i>A. annua</i>				
(3) Abolaji et al., 2012 ^[29]	extrato etanólico seco das folhas secas (1,1% de artemisina)	ratas Wistar gestantes n=5	oral 100, 200 e 300mg/kg/dia 8-19dg sacrifício 20dg	diminuição estrógeno materno 300mg/kg/dia: embriofetotoxicidade
(4) Abolaji et al., 2014 ^[30]	extrato etanólico seco das folhas secas (1,1% de artemisina)	ratas Wistar maduras sx n=6	oral 100, 200 e 300mg/kg/dia 14 dias antes de acasalar gestação a termo	100mg/kg/dia: 40% de fertilidade redução número filhotes 200mg/kg/dia: 80% de fertilidade 300mg/kg/dia: 20% de fertilidade redução número filhotes morte filhotes
(5) Boareto et al., 2008 ^[31]	artemisinina	ratas Wistar gestantes n=8	oral (gavagem) 7, 35, 70mg/kg/dia efeito organogênese: 7-13dg sacrifício 14dg período fetal: 14 -20dg gestação a termo sacrifício desmame	7-13dg 7mg/kg/dia: aumento T materna 35 e 70mg/kg/dia: diminuição T materna embriofetotoxicidade 14-20dg 35 e 70mg/kg/dia: fetotoxicidade

(6) El-Dakdoky, 2009 ^[32]	arteméter	ratas Wistar gestantes n=10	oral 3,5 e 7mg/kg/dia efeito pré implantação: 0-6dg organogênese: 7-14dg período fetal: 15-20dg sacrifício 20dg	0-6dg 7mg/kg/dia: diminuição peso fetos 7-14dg diminuição peso fetos embriofetotoxicidade 15-20dg 7mg/kg/dia: diminuição peso fetos
<i>A. dracuncululus</i>				
(7) Ahmadlo et al., 2012 ^[33]	extrato etanólico seco das folhas secas	ratas Wistar maduras sx n=9	oral (gavagem) 500, 1000, 2000mg/kg/dia 14 dias	2000mg/kg/dia: anti-ovulação atresia folicular
<i>A. herba-alba</i>				
(8) Almasad et al., 2007 ^[34]	extrato da planta	ratas Sprague-Dawley maduras sx n=10	oral (intragástrica) 300mg/kg/dia 4 ou 12 semanas antes do acasalamento sacrifício após 10 dias	4 semanas redução peso embriões 12 semanas: redução peso embriões diminuição sítios de implantação e embriões
<i>A. kopetdaghensis</i>				
(9) Oliaee et al., 2014 ^[35]	extrato hidroalcoólico seco das partes aéreas	ratas Wistar gestantes n=10	intraperitoneal 200 e 400mg/kg 2-8dg <i>in vitro</i> : CHO e fibroblastos L929 50 a 800µg/mL, 24h	<i>in vitro</i> : citotoxicidade >200µL (fibroblastos) 800µg/mL (CHO)
<i>A. monosperma</i>				
(10) Hijazi & Salhab, 2010 ^[36]	extrato etanólico das folhas secas	ratas Fischer gestantes n=6	intraperitoneal 150 e 300mg/kg/dia implantação: 3-5dg laparotomia 9dg 50, e 300mg/kg/dia organogênese:10-12dg laparotomia 13dg 150 e 300mg/kg/dia parto: 19-21dg [I] sacrifício 22dg [II] gestação a termo	3-5dg 150mg/kg/dia: 33% anti-implantação 300mg/kg/dia: 83% anti-implantação reabsorção embrionária 10-12dg 50mg/kg/dia: 50% ação abortiva reabsorção embrionária 300mg/kg/dia: 83% ação abortiva reabsorção embrionária 19-21dg [I] 150 e 300mg/kg/dia: aumento ocitocina (77%) [II] 150mg/kg/dia: atraso parto 300mg/kg: atraso parto 50% não pariu fetotoxicidade
<i>A. vulgaris</i>				

(11) Narwaria et al., 1994 ^[37]	extrato etanólico da planta	ratas albinas Charles-Foster não grávidas n=4	efeito ciclo estral: 75mg/kg/dia 18 dias	ausência de estro antifertilidade
		ratas gestantes n=5	implantação: 1-10dg 400 e 800mg/kg/dia laparotomia 11dg e gestação a termo	400 e 800mg/kg/dia: 80% anti-implantação
		ratas imaturas ov n=5	atividade estrogênica: 0,1mg v.estradiol, 400mg/kg/dia extrato, 0,1mg v.estradiol+ 400mg/kg/dia extrato 3 dias	pequena atividade estrogênica
(12) Shaik et al., 2014 ^[38]	extrato metanólico das folhas secas	ratas Wistar gestantes n=6	oral 300 e 600mg/kg efeito implantação: 1-10dg sacrifício 11dg	300mg/kg/dia: 50% anti-implantação 600mg/kg: 100% anti-implantação
		ratas imaturas ov (21-23 dias) n=6	atividade estrogênica: 0,15mg levonorgestrel+ 0,03mg etinilestradiol, sc 300 e 600mg/kg/dia extrato, oral, 7 dias	atividade estrogênica

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

Artemisia absinthium L.

Em experimento com o extrato de *A. absinthium*, conforme **TABELA 1** (1)^[27], verificou-se que quatro das seis ratas (66%) apresentaram atividade anti-implantação (ausência de sítios de implantação) e, com a administração no período organogênico, notaram diminuição no número de fetos viáveis. O extrato não promoveu contratilidade do útero isolado de fêmeas não grávidas ou prenhes para justificar o efeito sobre a implantação.

Como explicitado na **TABELA 1** (2)^[28], observou-se que o estresse por calor pré-natal reduziu a distância anogenital em machos ao nascimento e que esta redução estava relacionada com a diminuição dos testículos quando adultos e, por conseguinte, da fertilidade. O consumo do decocto de *A. absinthium* 1% pelas mães conferiu um efeito protetor na esteroidogênese dos fetos machos em situação de estresse por calor, além de não provocar efeitos deletérios aparentes nas mães e ninhadas.

Artemisia annua L.

Com a administração do extrato de *A. annua*, segundo a **TABELA 1** (3)^[29] constataram uma diminuição dos níveis de estrógeno materno e sugeriram que esta deveria ser decorrente do conteúdo de artemisinina (1,1%). A queda mais pronunciada de estrógeno ocorreu na dose de 100 mg/kg, talvez pela não saturação dos receptores em comparação aos grupos com doses mais altas. O desequilíbrio hormonal pode perturbar o bem-estar placentário e fetal. Não foram observadas diferenças nos órgãos das mães, exceto o desenvolvimento de tumor uterino em fêmea que recebeu 300 mg/kg. No grupo dessa dose, foram registradas 31% de malformações e 21% de morte fetal. Os pesquisadores comentam que essa toxicidade pode ser secundária à

ação sobre o organismo materno ou diretamente causada pela droga, já que artemisinina afeta a eritropoiese fetal e a vasculogênese, resultando em morte celular e anemia severa dos embriões^[23,39].

Inicialmente buscou-se^[29] validar a segurança materna e fetal de *A. annua*, posteriormente investigou-se o seu efeito contraceptivo, como demonstrado na **TABELA 1** (4)^[30]. Com doses de 100 e 300 mg/kg/dia do extrato (1,1% de artemisinina), constataram uma redução no número de fêmeas prenhes e no tamanho da ninhada. Os autores associaram esse achado ao baixo nível do estrógeno evidenciado^[29], visto que esse hormônio é importante para a ovulação e a decidualização. A redução de fetos viáveis na dose de 300 mg/kg pode indicar embriotoxicidade em doses elevadas.

Com a administração de artemisinina, conforme **TABELA 1** (5)^[31], observaram variações na testosterona materna na fase da organogênese e, nesse período e no período fetal, nas doses maiores, 100% de perda embrionária ou fetal. Os autores sugerem que o desequilíbrio hormonal seja decorrente dos efeitos na gestação, como a embriofetoletalidade e a degeneração da placenta. Ressaltaram-se efeitos tóxicos inclusive no estágio avançado da gravidez.

Como evidenciado na **TABELA 1** (6)^[32], administrando arteméter, um composto semissintético derivado da artemisinina, em diferentes períodos da gestação, encontrou: no período pré-implantação, com a dose maior (7 mg/kg/dia), diminuição no peso dos fetos; no período de organogênese, com 3,5 mg/kg/dia, 32% de perda pós-implantação e redução no peso fetal e, com 7 mg/kg/dia, perda total pós-implantação, e, no período fetal, com 7 mg/kg/dia, redução no peso dos fetos. Ele avaliou que o arteméter age diretamente sobre a prole, pois não houve toxicidade materna. Justificou o menor efeito no período pré-implantação ao não comprometimento diferencial das células embrionárias afetadas e à sua capacidade de reparar o dano. Para explicar a morte embrionária e fetal obtida com a administração durante a organogênese, considerou que artemisinina e seus derivados promovem uma depleção das hemácias primitivas produzidas pelo saco vitelino, o que causa hipóxia e morte celular^[40].

Artemisia dracuncululus L.

Como mostrado na **TABELA 1** (7)^[33], com 2000 mg/kg/dia do extrato de "estragão", observaram diminuição no número de folículos primordiais e corpos lúteos e aumento de folículos atresícos. A atividade anti-inflamatória dos flavonoides foi sugerida pelos autores como responsável pela inibição da ovulação. Além disso, os flavonoides reduzem a produção de óxido nítrico, afetando muitos processos, como: divisão celular, liberação de gonadotrofinas, síntese de esteroides durante a foliculogênese e maturação oocitária^[41].

***Artemisia herba-alba* Asso**

Conforme a **TABELA 1** (8), em experimento para avaliar o efeito contraceptivo, o extrato de *A. herba-alba*, administrado por 12 semanas, diminuiu o número de sítios de implantação e consequentemente de fetos. A hipótese^[34] é que o extrato aja no eixo ovário-hipotalâmico, o que pode diminuir a concentração dos hormônios envolvidos na oogênese e posteriormente na gestação.

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

Autores mencionados na **TABELA 1** (9)^[35], ao administrar o extrato do segundo ao oitavo dia de gestação, não verificaram alteração no número e no peso dos recém-nascidos. Entretanto, na avaliação *in vitro*,

encontraram citotoxicidade. Estudos químicos da espécie mostram como componentes principais: canfeno, davanona, eucaliptol, eugenol, geranial e cânfora, perfazendo esta última 1,5 g/100 g de planta^[42]. Esta substância pode degenerar o epitélio do útero e diminuir a espessura da decidua^[43]. Assim, os pesquisadores, embora não tenham obtido diferença significativa entre os grupos controle, e tratado no período de implantação, advertem sobre o risco de efeito tóxico em algumas células e de aborto no estágio inicial.

***Artemisia monosperma* Delile**

O estudo apresentado na **TABELA 1** (10)^[36] avaliou o efeito do extrato em três períodos: implantação, organogênese e parto. No primeiro período, houve inibição da implantação em 33% das fêmeas tratadas com 150 mg/kg/dia e em 83% das fêmeas com 300 mg/kg/dia e, na dose mais elevada, aumento de reabsorção embrionária e queda no número de fetos vivos. Com a administração na fase da organogênese, ocorreu aborto (ausência de fetos vivos) em 50% das fêmeas tratadas com 50 mg/kg/dia e em 83% das fêmeas com 300 mg/kg/dia; em ambas as doses, aumentou o número de reabsorções embrionárias. As fêmeas tratadas no período do parto foram laparotomizadas no 22º dia de gestação ou deixadas a termo. No grupo submetido à laparotomia, aumentou a ocitocina em 77% com as doses de 150 e 300 mg/kg/dia, mas o número de fetos viáveis não foi alterado. Naquelas deixadas a termo, houve atraso no nascimento, e 50% das ratas que receberam 300 mg/kg/dia não pariram; com posterior análise, verificou-se que os fetos estavam mortos. Os níveis de progesterona não variaram significativamente, portanto, não são responsáveis por esses resultados. É possível que o extrato iniba o efeito das prostaglandinas e da ocitocina sobre a contratilidade uterina. Sobre o aumento da ocitocina, os autores propuseram que o extrato causou falha no parto e morte fetal, o que irritou e estirou o colo do útero (reflexo neurogênico), estimulando a secreção do hormônio pela hipófise^[44-46].

***Artemisia vulgaris* L.**

Os autores citados na **TABELA 1** (11)^[37] averiguaram o efeito do extrato etanólico no ciclo estral, encontrando ciclos irregulares, com aumento na duração do metaestro e do diestro, pequena diminuição do proestro e ausência do estro. Como o estro é a fase em que a fêmea permite o acasalamento, sua ausência sugere um possível efeito antifertilidade. No grupo que recebeu o extrato do primeiro ao 10º dia de gestação, houve 80% de atividade anti-implantação com ambas as doses; sem toxicidade materna e malformações na ninhada. Uma pequena atividade estrogênica foi observada em ratas imaturas ovariectomizadas.

No estudo exibido na **TABELA 1** (12)^[38], o extrato metanólico, nas doses de 300 e 600 mg/kg, inibiu a implantação em 50% e 100%, respectivamente. A avaliação em ratas imaturas ovariectomizadas revelou que o extrato pode mimetizar as ações do estrógeno, pois aumentou o peso do útero e promoveu a queratinização do epitélio vaginal (proestro ou estro). Essa atividade foi atribuída aos flavonoides do extrato^[47].

Os autores desses dois artigos ponderaram que a implantação é afetada pelas substâncias estrogênicas, porque promovem uma rápida passagem pela tuba uterina do embrião, o qual degenera quando transportado muito cedo para o útero, e desequilibram a proporção de estrógeno e progesterona adequada para a receptividade uterina ao embrião^[48-49].

Discussão

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

Entre as espécies de *Artemisia* estudadas sob esse enfoque, há mais trabalhos com *A. annua*, porque dela foi isolada e caracterizada, em 1971, o princípio ativo artemisinina, com propriedade antimalárica^[50].

Nesta revisão, foram quatro estudos que buscaram averiguar sua ação na fertilidade com administração dos extratos anterior ao acasalamento. A queda nos índices de fertilidade corrobora o potencial contraceptivo de *A. annua*^[30,51]. *A. dracuncululus* (“estragão”) prejudicou a foliculogênese, notado pela diminuição de folículos primordiais e pelo aumento de atresia folicular^[33]. O extrato de *A. herba-alba*, com administração por três meses, afetou a implantação dos embriões^[34]. *A. vulgaris*, administrada por 18 dias, provocou ausência do estro, que é a fase fértil no roedor^[37].

O desenvolvimento adequado do embrião depende de sua íntima associação com os tecidos maternos, e o êxito desta envolve uma série de eventos: preparo do endométrio, transporte e desenvolvimento dos embriões, suporte hormonal e sinalização celular^[17]. O desequilíbrio hormonal foi observado com *A. annua*, *A. monosperma*, *A. vulgaris* e artemisinina nos esteroides ovarianos (estrógeno e progesterona), na testosterona e na ocitocina^[30,31,36-38].

Com a administração do extrato durante o período inicial da gestação, foi relatada atividade anti-implantação (efeito interceptivo) com *A. absinthium*^[27], *A. monosperma*^[36] e *A. vulgaris*^[37-38].

O extrato de *A. kopetdaghensis* demonstrou citotoxicidade *in vitro*, mas não teve efeito sobre a implantação. Entretanto, a planta tem uma grande quantidade de cânfora, que pode afetar a mucosa uterina. Assim, o seu consumo não é indicado na gravidez, principalmente no estágio inicial^[35,42-43].

Com a administração antes do acasalamento ou nos diferentes períodos gestacionais de *A. absinthium*^[27], *A. annua*^[29-30], *A. herba-alba*^[34], *A. monosperma*^[36], artemisinina^[31] e arteméter^[32], foram encontrados: aumento de reabsorções embrionárias, diminuição no número e peso dos embriões, fetos ou filhotes e malformações. A embriofetotoxicidade pode ser causada pela artemisinina ou seus derivados, já que afetam a eritropoiese e a vasculogênese, provocando morte celular e anemia^[39-40], ou pode ser secundária à toxicidade materna^[22-23].

As diretrizes da WHO^[52] recomendam que, na malária não complicada, o tratamento combinado com artemisinina seja usado nos segundo e terceiro trimestres e, no primeiro trimestre, se for o único tratamento efetivo acessível. Devido aos seus resultados^[31], propõe-se um aprofundamento na investigação para avaliar a sua segurança, inclusive nos dois últimos trimestres de gestação. No entanto, não foi encontrada diferença significativa no número de nascimentos, abortos, malformações e prematuridade nas mulheres tratadas com três combinações desse antimalárico nesses períodos gestacionais^[53].

A sociedade moderna criou uma dependência da alopatia, afastando-se do saber tradicional, para o controle da maioria das doenças, e, no caso das mulheres, para o controle de seus ciclos e minimização dos sintomas associados. A pesquisa na área da reprodução concentrou-se no desenvolvimento de

contraceptivos orais sintéticos. No entanto, essas drogas estão relacionadas a efeitos colaterais graves, como câncer, trombose e hipertensão. Assim, a validação da segurança e eficácia das plantas e dos fitoderivados para contracepção torna-se urgente^[9,30,54-55]. É necessário mais incentivo à pesquisa etnofarmacológica na área da reprodução, a fim de isolar compostos com ação contraceptiva, interceptiva ou abortiva das espécies de *Artemisia*, como realizado, por exemplo, com espécies da família Cucurbitaceae^[56], para serem utilizados clinicamente.

Conclusão

Foram analisados 12 artigos referentes a sete espécies de *Artemisia* (*A. absinthium*, *A. annua*, *A. dracuncululus*, *A. herba-alba*, *A. kopetdaghensis*, *A. monosperma* e *A. vulgaris*), e identificados os seguintes efeitos sobre o organismo materno e a prole: desequilíbrio hormonal, diminuição da fertilidade, atividade anti-implantação e embriofetotoxicidade. Considerando o potencial de *Artemisia* como contraceptivo e interruptor gestacional, adverte-se sobre o perigo do seu consumo por gestantes. Salienta-se a necessidade de mais estudos acerca do tema para aplicações terapêuticas a partir das propriedades evidenciadas do gênero.

Referências

1. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BE, Stehmann JR. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 4ª ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 1995. 173 p. ISBN: 85-7025-127-0.
2. Elisabetsky E. **Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas**. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2ª ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da Universidade/UFRGS, Ed. da UFSC, 2000. p. 87-99. ISBN: 85-7025-537-3.
3. Da Cunha AP. **Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia**. In: da Cunha AP, da Silva AP, Roque OR. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 6p. ISBN: 978-972-31-1435-5. [\[Link\]](#).
4. Albuquerque UP, Andrade LHC. Conhecimento botânico tradicional e conservação em uma área de caatinga no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Acta Bot Bras**. 2002; 16 (3): 273-285. ISSN: 1677-941X. [\[CrossRef\]](#).
5. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria Interministerial nº 2.960**, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 10 de dezembro de 2008; Seção 1, n. 240, p.56.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS). **RENISUS - Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS**. Brasília. Fev 2009. [\[Link\]](#).
7. Beal MW. Women's use of complementary and alternative therapies in reproductive health care. **Journal of Nurse-Midwifery**. 1998; 43: 224-234. [\[CrossRef\]](#). Acesso em: 30 mai 2018.

8. Verissimo LF, Bacchi AD, Zaminelli T, de Paula GHO, Moreira EG. Herbs of interest to the Brazilian Federal Government: female reproductive and developmental toxicity studies. **Rev Bras Farmacogn**. 2011; 21 (6): 1163-1171. ISSN: 0102-695X. [[CrossRef](#)].

9. Mesquita RSSC. **Revisão sobre a relação do uso de estrógenos e progestágenos e a ocorrência de trombose**. Brasília; 2014. Monografia [Escola de Saúde e Medicina: graduação em Farmácia] - Universidade Católica de Brasília.

10. De Medeiros PM, Ladio AH, Santos AMM, de Albuquerque UP. Does the selection of medicinal plants by Brazilian local populations suffer taxonomic influence? **J Ethnopharmacol**. 2013; 146: 842–852. ISSN: 0378-874. [[CrossRef](#)].

11. Bruneton J. **Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales**. 4^a ed. Paris: Tec&Doc; 1999. ISBN: 978-2743011888.

12. Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF, Donoghue MJ. **Sistemática vegetal: um enfoque filogenético**. 3^a ed. Porto Alegre: ARTMED; 2009. ISBN: 978-8536317557.

13. Mohamed AE, El-Sayed MA, Hegazy ME, Helaly SE, Esmail AM, Mohamed NS. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. **Rec Nat Prod**. 2010. 4 (1): 1-25. [[Link](#)]. Acesso em: 03 jun 2018.

14. Simões CMO, Spitzer V. **Óleos voláteis**. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2^a ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade/UFRGS, Editora da UFSC. 2000; p. 387-415. ISBN: 85-7025-537-3.

15. Montanari T. O uso popular de plantas como emenagogas e abortivas. **Reprod Clim**. 2008; 23 (4): 170-175. ISSN: 1413-2087. [[Link](#)].

16. Aplin JD, Kimber SJ. Trophoblast-uterine interactions at implantation. **Reprod Biol Endocrin**. 2004; 2 (1): 48-60. ISSN: 1477-7827. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 01 jun 2018.

17. Alvarenga CMD. **Avaliação dos mecanismos de ação interceptiva e/ou embriotóxica do extrato aquoso de *Plectranthus barbatus* Andr. (boldo-brasileiro) administrado a ratas prenhez no período de pré-implantação**. Botucatu. 2006. Tese de Doutorado [Programa de Pós-Graduação em Patologia], Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. UNESP. [[Link](#)].

18. Conway GA, Slocumb JC. Plants used as abortifacient and emmenagogues by Spanish New Mexicans. **J Ethnopharmacol**. 1979; 1 (3): 241-261. ISSN: 0378-874. [[PubMed](#)].

19. Piyachaturawat P, Glinsukon T, Chanjarunee A. Antifertility effect of *Citrus hystrix* DC. **J Ethnopharmacol**. 1985; 13 (1): 105-110. ISSN: 0378-874. [[CrossRef](#)].

20. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HH. Potential value of plants as sources of new antifertility agents. II. **J Pharm Sci**. 1975a; 64 (5): 717-754. ISSN: 0022-3549.

21. Lemonica IP. **Teratogênese experimental e sua aplicação em humanos**. In: Sanseverino MTV, Sprintzer DT, Schuler-Faccini L. Manual de Teratogênese. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS. 2001; p. 19-39. ISBN: 85-7025-592-6.
22. Lemonica IP. **Embriofetotoxicidade**. In: Oga, S. editor. Fundamentos de Toxicologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu. 2003; p. 91-99. ISBN: 85-7454-075-7.
23. Ujházy E, Mach M, Dubovický M, Navarová J, Brucknerová I. Developmental toxicology - an integral part of safety evaluation of new drugs. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**. 2005; 149(2): 209-212. ISSN: 1213-8118. [[Link](#)].
24. Wilson JG. **Current Status of Teratology**. In: Wilson JG, Fraser FC. Handbook of Teratology. New York: Plenum Press; 1977. p. 47-74.
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, et al. Incidence of early loss of pregnancy. **N Eng J Med**. 1988; 319: 189-194. [[CrossRef](#)].
26. The Plant List. 2013. [[Link](#)] Acesso em: 1 mar 2018.
27. Rao VSN, Menezes AMS, Gadelha MGT. Antifertility screening of some indigenous plants of Brasil. **Fitoterapia**. 1988; 59(1): 17-20. ISSN: 0367-326X.
28. Desaulniers AT, Lamberson WR, Safranski TJ. Prenatal heat stress reduces male anogenital distance at birth and adult testis size, which are rescued by concurrent maternal *Artemisia absinthium* consumption. **J Therm Biol**. 2016; 57:84-91. ISSN: 0306-4565. [[CrossRef](#)].
29. Abolaji AO, Eteng MU, Ebong PE, Brisibe EA, Dar A, Kabir N, et al. A safety assessment of the antimalarial herb *Artemisia annua* during pregnancy in Wistar rats. **Phytother Res**. 2012; 27:647-654. ISSN: 0951418X. [[CrossRef](#)].
30. Abolaji AO, Eteng MU, Ebong PE, Brisibe EA, Dar A, Farombi OE, et al. *Artemisia annua* as a possible contraceptive agent: a clue from mammalian rat model. **Nat Prod Res**. 2014; 28(24):2342-2346. ISSN: 1478-6419. [[CrossRef](#)].
31. Boareto AC, Muller JC, Bufalo AC, Botelho GK, de Araújo SL, Foglio MA, et al. Toxicity of artemisinin [*Artemisia annua L.*] in two different periods of pregnancy in Wistar rats. **Reprod Toxicol**. 2008; 25(2):239-246. ISSN: 0890-6238. [[CrossRef](#)].
32. El-Dakdoky MH. Evaluation of the developmental toxicity of artemether during different phases of rat pregnancy. **Food Chem Toxicol**. 2009; 47:1437-1441. ISSN: 0278-6915. [[CrossRef](#)].
33. Ahmadlo A, Najafian M, Johari H, Kargar H. The effect of tarragon extract on histopathological changes in female rat ovarian tissue. **Adv Environ Biol**. 2012; 6(10):2809-2814. ISSN: 1995-0756. [[Link](#)].

34. Almasad MM, Qazan WS, Daradka H. Reproductive toxic effects of *Artemisia herba alba* ingestion in female Spague-Dawley rats. **Pakistan J Biol Sci.** 2007; 10(18):3158-3161. ISSN: 1028-8880. [[CrossRef](#)]
35. Oliaee D, Boroushaki MT, Oliaee N, Ghorbani A. Evaluation of cytotoxicity and antifertility effect of *Artemisia kopetdaghensis*. **Advan Pharmacol Sci.** 2014; vol. 2014: 5p. ISSN: 1687-6342. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 5 jun. 2018.
36. Hijazi AM, Salhab AS. Effects of *Artemisia monosperma* ethanolic leaves extract on implantation, mid-term abortion and parturition of pregnant rats. **J Ethnopharmacol.** 2010; 128(2):446-451. ISSN: 0378-874. [[CrossRef](#)].
37. Narwaria A, Khosa RL, Dhar SK. Experimental studies on *Artemisia vulgaris* – a possible antifertility drug. **Anc Sci Life.** 1994; 14(1-2):10-15. ISSN: 2249-9547. [[PubMed](#)]. Acesso em: 30 mai 2018.
38. Shaik A, Kanhere SR, Cuddapah R, Kumar SN, Prasanth RV, Saisaran S. Antifertility activity of *Artemisia vulgaris* leaves on female Wistar rats. **Chin J Nat Med.** 2014; 12 (3): 180-185. ISSN: 1875-5364. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 30 mai 2018.
39. Qigui L, Weina P. Severe embryotoxicity of artemisinin derivatives in experimental animals, but possibly safe in pregnant women. **Molecules.** 2010; 15:40-57. ISSN: 1420-3049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
40. Longo M, Zanoncelli S, Colombo PA, Brughera M, Mazuè G, Olliario P. Embryotoxicity of artemisinin-type compounds. **Reprod Toxicol.** 2008; 26:66–67. ISSN: 0890-6238. [[CrossRef](#)].
41. Zamberlam GO. **Regulação da expressão da óxido nítrico sintase induzível em células da granulosa bovina e seu envolvimento com a dominância folicular.** Santa Maria; 2009. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Fisiopatologia da Reprodução], Universidade Federal de Santa Maria, UFSM. RS. [[Link](#)].
42. Costa R, de Fina MR, Valentino MR, Rustaiyan A, Dugo P, Dugo G, et al. An investigation on the volatile composition of some *Artemisia* species from Iran. **Flavour and Frag J.** 2009; 24(2):75–82. ISSN: 1099-1026. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 28 mai 2018.
43. Linjawi SA. Effect of camphor on uterus histology of pregnant rats. **J King Abdul Univ.** 2009; 16(2):77-90. ISSN: 1018-3647. [[Link](#)]. Acesso em: 04 jun 2018.
44. Abu-Niaaj L, Abu-Zarga M, Sabri S, Abdalla S. Isolation and biological effects of 7-O-methylerythrodioleol, a flavanone isolated from *Artemisia monosperma*, on rat isolated smooth muscles. **Plant Med.** 1993; 59:42-45. ISSN: 0032-0943. [[Link](#)].
45. Guyton A, Hall J. **Textbook of Medical Physiology.** 11th ed. London: Saunders Company. 2006; 1152p. ISBN: 978-0721602400.

46. Olson DM, Ammann C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. **Front Biosci.** 2007; 12:1329–1343. ISSN: 1093-4715. [[PubMed](#)]. Acesso em: 5 jun 2018.
47. Lee SJ, Chung HY, Maier CGA, Wood AR, Dixon RA, Mabry TJ. Estrogenic flavonoids from *Artemisia vulgaris* L. **J Agric Food Chem.** 1998. 46(8):3325–3329. ISSN: 1520-5118. [[CrossRef](#)] [[Link](#)]. Acesso em: 1 jun. 2018.
48. Emmens CW. Antifertility agents. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.** 1970; 10:237-254. ISSN: 0362-1642. [[CrossRef](#)].
49. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HH. Potencial value of plants as source of new antifertility agents. I. **J Pharm Sci.** 1975b; 64(4):535-598. ISSN: 0022-3549.
50. Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin) an antimalarial drug from China. **Science.** 1985; 228(4703):1049-1055. ISSN: 0036-8075. [[CrossRef](#)].
51. Willcox ML, Burton S, Oyweka R, Namyalo R, Challand S, Lindsey K. Evaluation and pharmacovigilance of projects promoting cultivation and local use of *Artemisia annua* for malaria. **Mal J.** 2011; 10 (84) 6p. ISSN: 1475-2875. Disponível em: [[CrossRef](#)]. Acesso em: 5 jun 2018.
52. World Health Organization (WHO). **Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2006**; 19 p. [[Link](#)]. Acesso em: 15 jun 2018.
53. Nambozi M, Kabuya JB, Hachizovu S, Mwakazanga D, Mulenga J, Kasongo W, et al. Artemisinin-based combination therapy in pregnant women in Zambia: efficacy, safety and risk of recurrent malaria. **Mal J.** 2017; 16(1):199-212. ISSN: 1475-2875. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 15 jun 2018.
54. McNamara JO. **Drugs effective in the treatment of the epilepsies.** In: Hardman JG, Limbird JE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gillman AG, editors. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill. 1996; p. 461-486. ISBN-13: 978-0070262669.
55. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. **Gyneco Endoc.** 2013; 29:1-14. ISSN: 1473-0766. [[CrossRef](#)]. Acesso em: 14 jun 2018.
56. Ng TB, Chan WY, Yeung HW. Proteins with abortifacient, ribosome inactivating, immunomodulatory, antitumor and anti-aids activities from Cucurbitaceae plants. **Gen Pharmacol.** 1992; 23(4):575-590. ISSN: 0306-3623. [[CrossRef](#)].

Histórico do artigo | **Submissão:** 06/11/2018 | **Aceite:** 10/04/2019 | **Publicação:** 10/09/2019

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Montanari T, Farret AB. Efeito de *Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutivo feminino: uma revisão. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2019; 13(2): 163-177. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/695>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

