

Camila Figueira Mendes

**EFEITO DO EXTRATO DE *Mikania glomerata* SPRENGEL (GUACO) SOBRE A
IMPLANTAÇÃO E O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E PLACENTÁRIO EM
CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Estela Bevilacqua

Versão Original.

**São Paulo
2011**

MENDES, C.F. **Efeito do extrato de *Mikania glomerata* sprengel (guaco) sobre a implantação e o desenvolvimento embrionário e placentário em camundongos.** 2011. 103 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

RESUMO

Nos dias atuais, a utilização de fitoterápicos tem crescido acentuadamente. No Brasil, um país cuja flora nativa é riquíssima, tem-se investido substancialmente em pesquisas nesta área. Isto se deve, em parte, à necessidade de novos medicamentos, ao interesse na comercialização destes produtos, ao interesse na preservação da cultura popular e da reserva da flora nacional. Paralelamente a este cenário, está a crença de que medicamentos fitoterápicos são inofensivos em circunstâncias especiais tais como: gravidez, hipertensão, diabetes, etc. É como se os fitoterápicos atuassem especificamente sobre uma determinada patologia não sobre o metabolismo como um todo. A *Mikania glomerata* Sprengel, conhecida popularmente como guaco e originária da América do Sul, é uma planta subarborescente, antialérgico, antiinflamatório e antifúngico, na grande maioria das vezes administrada sem supervisão de profissionais da área da saúde. Neste estudo, nosso objetivo é estudar a possível ação do extrato vegetal de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) no perfil reprodutivo e gestacional de camundongos (*Mus musculus domesticus*) e determinar se a administração desta droga pode comprometer o embrião/feto e placenta durante a prenhez. Este estudo mostrou que a utilização do extrato de *Mikania glomerata* em doses supra-terapêuticas pode atuar sobre processos morfofuncionais orgânicos, interferindo no crescimento placentário e fetal e podendo levar ao insucesso gestacional e ao aparecimento de defeitos congênitos. Além disto, a diminuição do crescimento fetal observado nas doses consideradas terapêuticas também é um alerta para o uso inadvertido do extrato de guaco sem acompanhamento médico devido, em qualquer período gestacional. que nasce nas matas e cerrados e, que se adapta muito bem ao cultivo doméstico. Ela é vastamente utilizada pela população no tratamento de doenças como a asma, bronquite, e reumatismo, além de possuir efeito antifúngico, antimicrobiano.

Palavras- Chave: Placenta. Teratogênese. *Mikania glomerata*.

MENDES, C.F. **Effect of *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) extract on implantation and placental and embryonic development in mice.** . 2011. 103 p. Masters Thesis (Cell and Tissue Biology Program) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

ABSTRACT

Nowadays, the use of medicinal plants has grown dramatically. In Brazil, a country whose native flora is rich, has invested substantially in research in this area. This is due in part to the need for new drugs, the interest in marketing these products, the interest in the preservation of popular culture and the reserve of national flora. In parallel with this scenario is the belief that phytoterapeutics are harmless in special circumstances such as pregnancy, hypertension, diabetes, etc. It is as if the herbal acted specifically in a determinate disease not on the metabolism as a whole. *The Mikania glomerata* Sprengel, popularly known as guaco and originating from South America, is a plant undergrowth, which rises in the forests and savannahs, and that lends itself very well to domestic cultivation. It is widely used by local people in the treatment of diseases such as asthma, bronchitis, and rheumatism, as well as having antifungal effect, antimicrobial, antiallergic, anti-inflammatory and anti-snakebite, in most cases administered without the supervision of health professionals. In this study, our goal is to study the possible action of plant extract of *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) in pregnancy and reproductive profile of mice (*Mus musculus domesticus*) and determine whether the administration of this drug may affect the embryo / fetus and placenta during pregnancy. This study showed that the use of extract of *Mikania glomerata* at supratherapeutic doses can act on morphofunctional organic processes, interfering with fetal and placental growth and could lead to pregnancy failure as well as contribute to the appearance of birth defects. Furthermore, the decrease in fetal growth observed in therapeutic doses is also considered a warning to the inadvertent use of the extract guaco without medical supervision because, at any gestational period.

Key-words: Placenta. Teratogenesis. *Mikania glomerata*.

1 INTRODUÇÃO

O termo barreira placentária é empregado para designar a presença de tecidos que se interpõem entre o sangue materno e fetal. Esta estrutura enquanto barreira física, também é dotada de mecanismos complexos e específicos para permitir a passagem de moléculas entre estes organismos e a proteção a agentes estranhos presentes na interface materno-fetal ou no sangue materno (CLARK et al., 1998).

Estes mecanismos, entretanto podem não ser adequadamente eficientes em determinadas situações. Alguns fármacos ou seus metabólitos, por exemplo, administrados por vias diversas ao organismo materno, podem também alcançar a interface materno-fetal e atravessar a barreira placentária e atingir a corrente sanguínea fetal. Nestes casos, pode haver comprometimento do organismo fetal, que por não possuir ainda capacidade de metabolização de muitas substâncias e não ter ainda seus sistemas corporais completamente desenvolvidos, pode sofrer os efeitos negativos da droga utilizada (LEMONICA, 1996).

Até 1960, acreditava-se que a barreira placentária era absoluta, não expondo o feto a substâncias outras que não as nutritivas, como por exemplo: os teratogênicos. No entanto, este conceito foi fortemente abalado quando a sociedade se deparou com os efeitos gerados pela Talidomida, que administrada entre a primeira e oitava semana de gestação alterava ou depletava completamente o desenvolvimento dos membros fetais. Instalou-se então uma preocupação crescente (até os dias de hoje) relacionada à teratogenicidade a que o embrião/feto pode ser submetido durante o desenvolvimento intra-uterino (GILLBERG, 1994; SCHULER-FACCINI et al., 2002 ; UJHÁZY et al., 2005).

Teratogênicos agem através de diferentes mecanismos durante o desenvolvimento, como por exemplo: induzindo morte celular, alterando o crescimento tecidual ou ainda, interferindo nos processos de diferenciação ou na sequência de processos morfogênicos específicos. O efeito de um teratogêno pode ainda, atingir um tecido, um órgão, um sistema ou o conjunto de sistemas que determina a homeostase de um indivíduo. As ações de um componente teratogêno podem ser relacionadas como causadoras de:

- a) morte do embrião/feto;

b) malformações (defeitos ou malformações congênitas geralmente consideradas uma anomalia estrutural presente ao nascimento, mas que atualmente pode incluir também desordens funcionais e retardo mental);

c) retardo do crescimento intra-uterino;

d) deficiências funcionais.

Deve-se ainda, considerar que a ação de um teratígeno depende:

a) do estágio de desenvolvimento embrionário/fetal (determinados estágios de desenvolvimento são mais vulneráveis que outros);

b) da dose administrada;

c) da heterogeneidade genética maternal e/ou fetal (CASTILLA e ORIOLI, 2004; KALTER et al., 2003; MOORE, 2008; RAMOS et al., 1981). Em humanos, acredita-se que 7 a 10% dos defeitos congênitos derivam da ação perturbadora de drogas, vírus e outros fatores ambientais (MOORE, 2008).

A *Mikania glomerata* Sprengel conhecida popularmente como guaco, é originária da América do Sul, sendo encontrada na Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil, especialmente na região Sul e Sudeste. Esta é uma planta subarborescente que nasce nas matas e cerrados, adaptando-se muito bem ao cultivo doméstico (OLIVEIRA; SAITO; GARCIA et al., 1994). É largamente utilizada pela população, sem indicação médica, no tratamento de doenças como: asma, bronquite, reumatismo, além de possuir efeito antifúngico, antimicrobiano, antialérgico, antiinflamatório e antiofídico (FIERRO et al., 1999; HOLETZ et al., 2002; MAIORANO et al., 2005).

Estudos fitoquímicos têm demonstrado a presença de inúmeras substâncias na *Mykania glomerata* Sprengel tais como: flavonóides, cumarinas, taninos, estigmasterol e sistosterol, muitas das quais dão à planta características únicas de odor (FIERRO et al., 1999; OLIVEIRA; ALVARENGA; AKISUE et al., 1984; VENEZIANI ; OLIVEIRA 1999).

Entre estes compostos, a cumarina é a substância química majoritariamente encontrada e estudada e, intrinsecamente relacionada com a ação farmacológica do guaco (LEITE et al., 1993; REHDER et al., 1998; SOARES DE MOURA et al., 2002). Estudos também têm mostrado que a cumarina apresenta atividade tóxica em fígados de ratos (BORN et al., 2000), atividade contraceptiva em ratas (ULUBEEN et al., 1994) e é responsável também pela Síndrome da Warfarina

(HETZEL et al., 2006). Por outro lado o uso de agentes cumarínicos tem sido relacionado a malformações do tipo: microftalmia, retardo no crescimento ósseo, condrodissplasia puntacta, hipoplasia de membros, retardo mental, restrição de crescimento intra uterino, aborto espontâneo, natimortalidade e hemorragias (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE et al., 1994; HALL et al., 1980; HOWE et al., 1992; PAULI et al., 2010; O'REILLY, 1980).

Os flavonóides também são bastante estudados devido às suas ações como: antioxidante, antiinflamatório, prevenção e retardo de determinados tipos de câncer, etc. (CHOI et al., 2009; FENG; ZHANG; ZHU., 2009; GERAETS; HAEGENS; BRAUERS et al., 2009).

Já os taninos são polifenóis com peso molecular entre 500 e 3000 kD utilizados para prevenir a aterosclerose. Além de promover a queda leucocitária em camundongos tratados com essas substâncias (MELO et al., 2008).

Estes constituintes caracterizam a *Mikania glomerata* como um potencial agente teratogênico e justificam estudos mais pormenorizados do uso deste fitoterápico durante a gestação. Além disto, deve se também destacar que mulheres grávidas por toda a América do Sul se utilizam desta planta, como meio terapêutico de “cura” para tosses de diferentes causas, muitas vezes sem conhecimento de seu médico, baseadas na crença de que medicamentos fitoterápicos são inofensivos. É como se os fitoterápicos atuassem especificamente sobre uma determinada patologia e não sobre o metabolismo como um todo!

Neste contexto, este estudo teve como objetivo analisar diferentes parâmetros associados à gestação após a administração oral de *Mykania glomerata* em diferentes concentrações, utilizando camundongos como modelo experimental.

CONCLUSÃO

Em suma, este estudo mostrou que a utilização do extrato de *Mikania glomerata* em doses supra-terapêuticas pode atuar sobre processos morfofuncionais orgânicos, interferindo no crescimento placentário e fetal e podendo levar ao insucesso gestacional e ao aparecimento de defeitos congênitos. Além disto, a diminuição do crescimento fetal observado nas doses consideradas terapêuticas também é um alerta para o uso inadvertido do extrato de guaco sem acompanhamento médico devido, em qualquer período gestacional.

* REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABRAHAM , K.; PFISTER , M.; WÖHRLIN , F.; LAMPEN A. Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers.. **Mol. Nutr. Food Res**, v.55, p. 644-53. 2011.

ABRAHAMSOHN, P. A.; ZORN, T. M. Implantation and decidualization in rodents. **J. Exp. Zool**, v. 266, p.603-28, 1993.

ADAMS, J. Prenatal exposure to teratogenic agents and neurodevelopmental outcome. **Res. Infant. Assess**, v.25, p.63-72, 1993.

AIN, R.; CANHAM, L. N.; SOARES, M. J. Gestation stage-dependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. **Dev. Biol**, v. 260, p.176-190, 2003.

ALMEIDA, F. G. G; LEMONICA, J. The toxic effects of *Coleus Barbatius* L. on different periods of pregnancy in rats. **J. Ethopharmacol**, v. 73, p. 53-60, 2000.

ANSELL, J. D. Binucleate and polyploid cells in the decidua of the mouse. **J Embryol Exp Morphol**, v. 31, p.223-227. 1974.

BARLOW, P. W ; SHERMAN, M. I. The biochemistry of differentiation of mouse trophoblast studies on polyploidy. **J. Embryol. Exp. Morphol**, v.2, p.447-465.1972.

BEVILACQUA, E. M. A. F.; ABRAHAMSHON, P. A. Trophoblast invasion during implantation of the mouse embryo. **Arch. Biol. Med. Exp**, v.22, p.107-118, 1989.

BECKER, V. [Morphological aspects of placental insufficiency. Comments of the moderator]. **Arch Gynakol**, v.18, p. 360-362, 1975.

BRAUN, S. Heart disease, pregnancy and anticoagulant therapy]. **Rev Med Chil**. v. 127, P. 1421-1423, 1999.

BORN, S. L et al. In vitro kinetics of coumarin 3,4-epoxidation: application to species differences in toxicity and carcinogenicity. **Toxicol. Sci**, v.58, p.23-31, 2000.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K, YAFFE, S. J (1998) **Drugs in pregnancy and lactation**. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ eds. 5a ed. Williams & Wilkins. 1220 p.

CASTILLA, E. E et al. **Prevenção primária de los defectos congénitos**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1996.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CASTILHA, E. E.; ORIOLI, I. M.; In: ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. **Community Genet**, v.7, p. 76-94, 2004.

CHOI, C. H; ROH, C. R; KIM, B. G et al. Expression of CD44 adhesion molecules on human placentae. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio**, v. 128, p. 243-247, 2006.

COHEN, A. J. Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. **Food Cosmet Toxicol**, v. 17, p. 277-89, 1979.

CRIDER, K. S et al. Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth Defects. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v.163, p.978-985, 2009.

CHRISTIANSON R. E.; VAN DEN BERG B. J.; MILKOVICH L.; OECHSLI F. W. Incidence of Congenital Anomalies among White and Black Live Births with Long-Term Follow-Up. **J. Public Health**, v.71, p.1333-1341, 1981.

CROSS, J. C.; WERB, Z.; FISHER, S. J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. **Science**, v. 266, p.1508-1518, 1994.

CROSS, J.C. Genetic insights into trophoblast differentiation and placental morphogenesis. **Semin. Cell. Dev. Biol**, v. 11, p.105-113, 2000.

CROSS, J. C et al. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. **Mol. Cel. Endocrinol**, v.187, p.207-212, 2002

CROSS, J. C How to make a placenta: Mechanisms of trophoblast cell differentiation in mice- A Review. **Placenta**, v.26, p.S3-9, 2005.

DA CUNHA, A. P. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes ativos e fitoterapia. <<http://www.antonioacunha.com.sapo.pt/>> Acesso em: 02/09/2011.

DE CASTRO, P. D. Anomalias menores. In LEITE, J. C. L, COMUNELLO, L. N, GIUGLIANI, R (org) **Tópicos em defeitos congênitos**. Porto Alegre, Ed. Universidade, UFRGS, p.29-45, 2002.

DAWSON, A. B. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. **Stain. Technol**, v.1, p.123-124,1926.

DICKE, J. M. (Teratology:principles and practice. Med. Clin. North Am, v.73, p.567-582, 1989.

DI STASI L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar**. São Paulo: Ed. UNESP, 230p, 1996.

DUNK, C et al. A Novel in vitro modelo f trophoblast-mediated decidual blood vessel remodeling. **Lab Invest**, v. 83, p. 1821-1928, 2003.

ELISABETSKY E.; DE SOUZA G. C. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES C. M. O; SCHENKEL E. P.; GOSMAN G.; MELLO J. C. P; MENTZ L.A.; PETROVICK P. R. (org) In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. Ed. Porto Alegre/Florianópolis: ed. Universidade /UFRGS e UFSC, p.107-123, 2004.

ELVIN-LEWIS M. Should we be concerned about herbal remedies. **J Ethnopharmacol**, v.75, p. 141-164, 2001.

ENDERS, A. C e SCHLAFKE, S. Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation. **Am. J. Anat**, v.125, p.1-30, 1969.

ENDL J.; SCHALLER A. Evaluation of the incidence of congenital malformations. **Wien Klin. Wochenschr**, v.85, p.436-439, 1973.

ERNEST, E.; DE SMET, P. A. G. M. Risks associated with complementary therapies, In: **Meyler's side effects of drugs**, 13 ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1584p. 2009.

FENG, X; ZHANG, L; ZHU, H. Comparative anticancer and antioxidant activities of different ingredients of Ginkgo biloba extract (EGb 761). **Planta. Med**, v.75, P. 792-796, 2009.

FENTEM, J. H.; FRY, J. R. Species differences in the metabolism and hepatotoxicity of coumarin. **Comp. Biochem. Physiol. C**.v. 104, p. 1-8, 1993.

FIERRO, I. M et al. Studies on the anti-allergic activity of Mikania glomerata. **J. Ethno. Pharmacol**, v.66, p.19–24, 1999.

FRASER, G. R. Four cases of sporadic goitre and congenital deafness. *Proc R Soc Med*, V.52, P. 1031..

FRIEDMAN J. M.; POLIFKA J. E. **Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS)**.12th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 793p, 2000.

GARDNER, R. L.; PAPAIOANNOU, V. E.; BARTON, S. C. Origin of the ectoplacental cone and secondary giant cella in the mouse blastocysts reconstituted from isolated trophoblast and inner cell mass. **Embryol. Exp. Morphol**, v.30, p.561-572, 1973.

GERAETS, L; HAEGENS, A; BRAUERS, K et al. Inhibition of LPS-induced pulmonary inflammation by specific flavonoids. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, v. 8, p. 598-603, 2009.

GEUSENS, N.; VERLOHOREN, S.; LUYTEN, C et al. Endovascular trophoblast invasion, spiral artery remodelling and uteroplacental haemodynamics in a transgenic rat model of pre-eclampsia. **Placenta**, v.29, p.614-623, 2008.

GILBERG, A. L. The loss of my dad: an adult developmental issue. **J. Am. Acad. Psychonal**, v.22, p.555-558, 1994.

GIUGLIANI, C. (2002). Diagnóstico pré-natal. In: LEITE, J. C. L, COMUNELLO, L. N, GIUGLIANI, R (org) **Tópicos em defeitos congênitos**. Porto Alegre, Ed. Universidade, UFRGS, p.243-258, 2002.

GICQUEL, C.; LE BOUC, Y. Hormonal regulation of fetal growth. **Horm. Res.** v.65, p. 28-33, 2006.

GU, J.; WALKER, V. E.; LIPINSKAS, T. W et al. Intraperitoneal administration of coumarin causes tissue-selective depletion of cytochromes P450 and cytotoxicity in the olfactory mucosa. **Toxicol Appl Pharmacol**. v. 146, p. 134-143, 1997.

GUPTA, M.P. (1995) **270 plantas medicinais iberoamericanas**. GUPTA.M. P (ed). Bogotá: CYTED-SECAB, 617p, 1995.

HALL, C. E e SLAYER, H. S. The fibrinogen molecule:it's size, shape and mode of polymerization. **J.Biophys. and. Biochem. Cytol**, v.5, p.11-17, 1959.

HAGAN, E. C.; Hansen, W. H.; Fitzhugh, O. G et al. Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity **Food Cosmet Toxicol**. v.5 , p.141-57, 1967.

HAZLETON, L. W.; MURER, H. K.; THIESSEN, R et al. Toxicity of coumarin. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 118, p. 348-358, 1956.

HETZEL, G. R et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. **Am. J. Kidney. Dis**,v. 48, p.806-811, 2006.

HOLETZ, F. B et al. Screening of some plants used in the brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Mem. Instit. Oswaldo Cruz**, v.97, p.1027-1031, 2002.

HOLLIDAY, R. The [possibility of epigenetic transmission of defects induced by teratogens. **Mutation Res**, v.422, p.203-205, 1998.

HOULT, J. R, PAYÁ, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. **Gen Pharmacol**. v. 27, p. 713-722, 1996.

HOPWOOD, N. "Giving body" to embryos. Modeling mechanism and the microtome in late nineteenth century anatomy. **Isis**, v.90, p.462-496, 1999.

HOWE, A. M; WEBSTER, W. S. The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillonasal hypoplasia and other skeletal disturbances. **Teratology**, v. 46, p. 379-90, 1990.

JASPER, J. D et al. Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. **Lancet**, v. 13, p.1237-1238.

KALTER H. Case reports of malformations associated with maternal diabetes: history and critique. **Clin. Genet**, v.43, p.174– 179, 1993.

KALTER, H. Teratology in the 20th century. Environment causes of congenital malformations in humans and how they were established. **Neurotoxicol. Teratol**, v.25, p.131-282, 2003.

KAMBOJ, V. P. A review of Indian plants with interceptive activity. **Indian. J. Med. Res**, v.87, p.336-355, 1988.

KANDASWAMI, C.; PERKINS, E.; SOLONIUK, D. S et al. Ascorbic acid-enhanced antiproliferative effect of flavonoids on squamous cell carcinoma in vitro. **Anticancer. Drugs**. v. 4, p. 91-96, 1993.

LAKE, B. G. Investigations into the mechanism of coumarin-induced hepatotoxicity in the rat. **Arch Toxicol Suppl**. v.7, p.16-29, 1984

LAKE, B. G.; GRAY, T. J.; EVANS, J. G et al. Studies on the mechanism of coumarin-induced toxicity in rat hepatocytes: comparison with dihydrocoumarin and other coumarin metabolites. **Toxicol. Appl. Pharmacol**. v. 97, p. 311-312, 1989

LEITE, M. G. R et al. Estudo farmacológico comparativo de Mikania glomerata Spreng (guaco), Justicia pectoralis Jacq (anador) e Torresea cearensis Fr. All (cumarú). **Rev. Bras. Farmácia**, v.1, p.12–15, 1993.

LEITE, L. C. J.; COMUNELLO, N. L.; GIUGLIANI, R. **Tópicos em defeitos congênitos**. Porto Alegre: Editora da Universidade, 287, 2002

LEMONICA, I. P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**., 1. ed., São Paulo, Atheneu, 1996.

MARSHALL, E. S.; MATTHEWS, J. H.; SHAW, J. H et al. Radiosensitivity of new and established human melanoma cell lines: comparison of [3H]thymidine incorporation and soft agar clonogenic assays. **Eur J Cancer**. v.30, p.1370-1376, 1994.

MACAULEY, A.; CROSS, J. C.; WERB, Z. Reprogramming the cell cycle for endoreduplication in rodent trophoblast cells. **Mol. Biol. Cell**, v.9, p.795-807, 1998.

MAIORANO, A. V et al. Antiophidian properties of the aqueous extract of Mikania glomerata. **J. Ethnopharmacol**, v.102, p.364–370, 2005.

MARDEN P. M., SMITH D. W.; MCDONALD M. J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. **J. Pediatr**, v.64, p.357-371, 1964.

MELO, M. M. et al. Intoxicação experimental com extratos de Mascagnia rigida (Malpighiaceae) em camundongos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v.60, p.631-640, 2008.

MENGUE, S. S.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P (2001). Uso de plantas medicinais na gravidez. In: Sansseverino M.T.V et al. **Manual de teratogênese**. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, P. 423-450, 2001.

MOHLER, J. L.; WILLIAMS, B. T.; THOMPSON, I. M et al. Coumarin (1,2-benzopyrone) for the treatment of prostatic carcinoma. **J. Cancer. Res. Clin. Oncol.** v.120, p. 35-38, 1994.

MOORE, L. K; PERSAUD, T. V. N. Defeitos Congênitos Humanos. In **Embriologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.173-205. 2008.

MOSSMAN, H. W. Comparative morphogenesis on the fetal membranes and accessory uterine structures. **Contr. Embryol. Carneg, Metab**, v.76, p.237-244, 1937.

MUNTENER, M.; HSU, Y. Development of trophoblast and placenta of the mouse. **Acta Anat**, v.98, p.241-52, 1977.

OLIVEIRA, F.; ALVARENGA, M. A.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. Isolamento e identificação de componentes químicos de Mikania glomerata Sprengel Schultz Bip ex Baker. **Rev Farm Bioq**, v.2, p.169–183, 1984.

OLIVEIRA, F., SAITO, M. L., GARCIA, L. O. Morfologia externa das partes aéreas e anatomia foliar das espécies brasileiras de Mikania seção 16 Globosae Robinson-visão farmacognóstica. **LECTA-USF**, v.12, p.23–65, 1994.

OPDYKE, D. L. Monographs on fragrance raw materials. **Food Cosmet Toxicol.** v.12, 807-1016, 1974.

OPTIZ, J. M. Heterogeneity and Minor Anomalies. **Am. J. Med. Gen**, v.92, p.373-375, 2000.

O'RAHILLY, R. One hundred years of human embryology. **Issues Rev. Teratol**, v.4, p. 81-128, 1988.

PANDA, S.; K .A. R, A. Antidiabetic and antioxidative effects of Annona squamosa leaves are possibly mediated through quercetin-3-O-glucoside. **Biofactors**, v.31, p.201-10, 2007.

PARÉ, A. (1573) **On monsters and Marvels**. Chigago: University of Chigago Press., 124p. 1982

PAULI, R. M. Stillbirth: fetal disordes. **Clin. Obstet. Gynecol.** v. 53, p. 646-55, 1993.

PIJNENBORG, R et al. In vivo analysis of trophoblast cell invasion in the human. **Methods. Mol. Med**, v.122, p.11-44, 2006.

PIJNENBORG, R et al. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the lowland gorilla. **Placenta**,v.32, p.586-591, 2011.

PLAISIER, M. Decidualisation and angiogenesis. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol**, v.25, n.3, p.259-271, 2011.

POOTS, M. The ultraestructure of egg implantation. **Adv. Reprod. Physiol**, v.4, p.241-267, 1969.

RAMOS et al. Malformações Congênicas: Estudo prospectivo de dois anos em três maternidades de São Paulo. **Pediatria**, v.3, p.20-28, 1981.

REHDER, V. L.G et al. Teor de cumarina em Mikania glomerata Sprengel Schultz Bip. ex Baker em função do cultivo, colheita e secagem. In: **ANAIS DO XV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**, São Paulo,1998 Anais. São Paulo, XV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, p. 107.

REIS, S. R.; MARIOT, A.; STEENBOCK, W. (2004). Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 5ª ed. Editora da Universidade/UFRGS e da UFSC, Porto Alegre/. Florianópolis, p. 45-74.

ROGERS, J. F et al. Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. **Am. J. Epidemiol**, v.151, p.602-613, 2000.

RUGH, R. **The mouse:It's reproduction and development**. Minneapolis, Burgess, 1968, 430p.

RUTLEDGE, J. C. Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis, **Mutation Res**, v.396, p.113-127, 1997.

SALAZAR, E. Pregnancy in patients with rheumatic cardiopathy .**Arch Cardiol. Mex.** v. 71, p. 160-3, 2001.

SALAZAR, E ; IZAGUIRRE R .Heart disease, anticoagulants and pregnancy. **Rev. Esp. Cardiol.** v. 54, p. 8-16, 2001.

SCHARDEIN, J. L. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. **Teratology.** v. 22, p. 251-270, 1980.

SCHRÖDER-VAN DER ELST, J. P.; VAN DER HEIDE, D.; ROKOS, H et al. Synthetic flavonoids cross the placenta in the rat and are found in fetal brain. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. 253-256, 1998

STASI, L. C. (1996) **Plantas medicinais: arte e ciências. Um guia de estudo interdisciplinas.** Ed Unesp, São Paulo, 230 p.

SALEWSKI, E. Farbmethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. **Arch. Exp. Path. Pharm.**, v.247, p.367,1964.

SCHARDEIN, J. L. (2000a) Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In: **Chemically Induced Birth Defects.** 3a ed, p. 1-67. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000

SCHARDEIN, J. L. (2000b) Chemical exposure in pregnancy. In: **Chemically Induced Birth Defects.** 3a ed, p. 797-819. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000

SCHENKEL, E. P; SIMÕES, C. M. O; MENGUE, S. S. O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. **Cad. Far.**, v. 2, p. 65-72, 1985.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. (2004a). produtos de origem natural e o desenvolvimento de medicamentos. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5ª ed. Ed da Universidade/UFRGS e da UFSC, Porto Alegre/Florianópolis,p.371-400.

SCHÜLER-FACCINI et al. Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.7, p.65-71, 2002.

SOARES DE MOURA, R et al. Bronchodilator activity of Mikania glomerata Sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea. **J. Phar. Pharmacol.**, v.54, p.249–256, 2002.

SHAW, G. M et al. Congenital malformations in offspring of Vietnamese women in California, 1985-1997. **Teratology**, v.65, p. 121-124.

SHARKEY, A. M.; SMITH, S. K. The endometrium as a cause of implantation failure. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol**, v. 17, p. 289-307, 2003.

SILVIA, M. V.; RITTER. Plantas medicinais e tóxicas da reserva Biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Ser. Bot**, v.57, n.1, p.61-73, 2002.

STEVENSON R.E.; HALL J.G. Terminology. In: STEVENSON R.E.; HALL J.G.; GOODMAN R.M. **Human malformations and related anomalies**. New York: Oxford University Press, 1993, v.1, p.21-30, 1993.

SAHW G.M.; CARMICHAEL S.L.; NELSON V. Congenital malformations in offspring of Vietnamese women in California. **Teratology**, v.65, p.121-124, 2002.

TESSER, R. B et al. Trophoblast glycogen cells differentiate early in the mouse ectoplacental cone: putative role during placentation. **Histochem Cell Biol**, v.134, p.83-92, 2010.

TYLER, V. (1996). **The new honest herbal**, Stickley, Philadelphia, 254p.

TYLER V. The new honest herbal. Stickley, Philadelphia, 1987, 254pp.

UJHÁZY, E et al.. Developmental toxicology- an integral part of safety evaluation of new drugs. **Biomed. Pap**, v.149, p. 209-212, 2005.

ULUBELEN, A et al. Antifertility effects of some coumarins isolated from *Ruta chalepensis* and *R. chalepensis* var. *latifolia* in rodents. **Phytother. Res**, v.8, p.233-236, 1994.

VALDÉS, G; CORTHORN, J. Review: The angiogenic and vasodilatory utero-placental network. **Placenta**, v. 32, p. S170-5, 2011

VENEZIANI, R. C. S.; OLIVEIRA, D. C. R. Constituents of *Mikania glomerata* Sprengel. **Bioch Syst and Eco**, v.27, p.99–102, 1999.

VULSMA, T.; GONS, M. H.; DE VIJLDER, J. J Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. **N. Engl. J. Med.** v. 6, p.13-6, 1989.

ZYBINA, E. Y. Endomitosis and polyteny of trophoblast giant cells. **Dokl. Akad. Nauk**, v. 140, p. 1177-1180, 1961.

WARKANY J.; SCHRAFFENBERGER E. Congenital malformations induced in rats by roentgen rays: skeletal changes in the offspring following a single irradiation of the mother. **Am. J. Roentgenol. Radium Ther**, v.54, p.455-463, 1947.

WARKANY, J. 1971. Teratology of the past. In: **Congenital Malformations**. Cap. 2, Chigago.

WELSH, F. In vitro approaches to elucidation of mechanisms of chemical teratogenesis. **Teratology**, v.46, p.3-14, 1992.

WELSH, A. O.; ENDERS, A. C. Trophoblast-decidual cell interaction and establishment of maternal blood circulation in the parietal yolk sac placenta of the rat. **Anat. Rec**, v.217, p.213-219, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the development of national programmes for monitoring birth defects. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hereditary diseases programme, International Centre of Birth Defects of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems**. Roma, editor ICBDMS, 91 p.

THROMB, H. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. V. 95, p. 949-957, 2006.