

PERDAS FETAIS INDUZIDAS PELO USO DO CHÁ DE CANELA EM CAMUNDONGOS¹

Felipe Goronski², Luisa Maria Gelain³, Ana Cláudia Konzen⁴, Júlia Gabrieli Bender⁵,
Helissara Diefenthaeler⁶, Silvane Souza Roman⁷

¹ Monografia de Conclusão do Curso de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Regional do Alto Uruguai e das Missões - URI Campus Erechim.

² Aluno do Curso de Graduação em Farmácia da URI Erechim, felipegoronski@gmail.com - Erechim/RS/Brasil

³ Bióloga, Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela URI Erechim, luisagelain@hotmail.com - Machado/RS/Brasil

⁴ Farmacêutica, Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela URI Erechim, ana_konzen30@hotmail.com - Erechim/RS/Brasil

⁵ Aluna do Curso de Graduação em Farmácia da URI Erechim, juuh8486@gmail.com - Aratiba/RS/Brasil

⁶ Doutora em Nanotecnologia Farmacêutica pela UFRGS, Professora da URI Erechim, helissarad@gmail.com - Erechim/RS/Brasil

⁷ Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFSM, Professora da URI Erechim, roman@uricer.edu.br - Erechim/RS/Brasil

Introdução: *Cinnamomum zeylanicum* Blume é conhecida popularmente como canela ou canela-da-índia, sendo utilizada na medicina popular na forma de chá como antisséptico, anti-inflamatório, digestivo, para estimular a menstruação e induzir aborto. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito abortivo do chá de canela por decocção a 5%, via oral durante a gestação em camundongos Balb/c. **Resultados:** Efeitos adversos na prole são vistos apenas em dosagens maternas tóxicas, causados pelo efeito direto ou indireto ou até mesmo uma combinação dos dois. Dentre os parâmetros reprodutivos avaliados houve um aumento na reabsorção precoce e tardia no grupo experimental em relação ao grupo controle, porém sem diferença significativa. Além disso, foi encontrado no grupo experimental um aumento nos índices de perda pré-implantação e pós-implantação quando comparado ao grupo controle. **Conclusão:** Conclui-se que o chá de *Cinnamomum zeylanicum* por decocção a 5% não causou efeito abortivo, porém pode induzir a perdas fetais.

Introdução

Plantas medicinais têm sido utilizadas por muitos anos, porém gera preocupação, já que muitas delas são utilizadas sem orientação médica e um dos principais problemas da utilização destes produtos é a crença de que sendo de origem vegetal são isentos de reações adversas e efeitos tóxicos principalmente no período gestacional (RATES, 2001; GALLO & KOREN, 2001). A gestação é um período sensível a ação de qualquer substância que tenha potencial para toxicidade materna e podem ocorrer via congênita

(RODRIGUES et al, 2011). A toxicidade pode ser causada por qualquer agente exógeno, causando efeitos adversos no sistema biológico. Substâncias tóxicas ingeridas pela mãe em qualquer período da gestação (implantação, embrionário ou fetal) podem passar pela barreira placentária, causando efeito teratogênico no feto ou até mesmo levar ao aborto (KLAASSEN, 2010).

Cinnamomum zeylanicum Blume (*Cinnamomum verum* J. S. Presl.) é conhecida por canela-de-cheiro ou canela-da-índia, é uma espécie arbórea aromática e pertencente à família Lauraceae. Considerada uma espécie exótica no Brasil, cuja origem veio do Sri Lanka, Índia e Indonésia. É uma árvore perene, de clima tropical, adapta-se às regiões subtropicais não sujeitas a geadas intensas e chega a medir até 12 m de altura. Possui folhas opostas, ovadas, trinervadas. As flores são numerosas, reunidas em racemos ramificados e dispostos em panículas terminais, de cor esverdeado-amarelada. Fruto do tipo drupa ovoide ou ovoide-oblonga, contendo uma semente elipsóide. (LORENZI; MATOS, 2002).

Na medicina popular, a canela é usada na forma de chás e infusões, compostos por partes da planta como, a casca seca dos ramos jovens, desprovida da epiderme e da parte externa, enroladas sobre si mesmas ou em pó. A canela é preparada de maneira habitual sem ferver para propriedades estomáquica e sudorífica. Além disso, é usada popularmente na forma de chá como antisséptico, anti-inflamatório, digestivo, carminativo, antiespasmódico, miorelaxante, inibidor da formação da placa bacteriana dental, inflamações de mucosa oral, vômito, estimular a menstruação e induzir ao aborto (LORENZI; MATOS, 2002). É usada na culinária, e também como aromatizante. Já no uso farmacêutico a canela em pó e seu óleo essencial, são empregados como corretivos do odor e do sabor na preparação de alguns medicamentos.

A constituição do óleo essencial da canela apresenta substâncias como cinamaldeído, acompanhado de ácido cinâmico, eugenol e linalol, além de mucilagem, tanino, diterpenos especiais de atividade inseticida, proantocianinas e açúcares (sacarose, frutose e manitol) que lhe conferem o sabor adocicado (LIMA et al., 2005). Pesquisas com o óleo essencial da canela vem mostrando atividades antioxidante, antibacteriana e antifúngica. Além disso foi observada ação adstringente devido a presença de taninos (DIAS, 2009; RANASINGHE et al., 2013). O óleo essencial de canela também pode diminuir o número de núcleos e a distribuição de embriões (DOMARACHÝ et al., 2007).

A gestação em camundongos acontece em torno de 19 a 20 dias. O primeiro dia da gestação é caracterizado pelo aparecimento do *plug* vaginal (massa esbranquiçada de espermatozoides na abertura vaginal), após o décimo dia, já se observa um aumento

no abdômen. A média de filhotes/parto é de 8-10 em linhagens *outbred* e em torno de 5 filhotes/parto em linhagens *inbred*. Tendo como idade de acasalamento de 55 a 65 dias de vida. O ciclo estral tem duração de 4 a 5 dias e se divide em: proestro, estro, metaestro e diestro. O proestro começa com a fase folicular do ovário, que culmina na ovulação, no estro (cio). O metaestro e o diestro se caracterizam pela fase luteínica do ovário (ANDRADE, PINTO e OLIVEIRA, 2002).

A gestação em roedores é dividida em três períodos principais e pré-embrionário, embrionário e fetal. O período pré-embrionário compreende a fecundação, segmentação, formação e implantação do blastocisto, formação das membranas extra-embrionárias e a gastrulação (JUNQUEIRA; ZAGO, 1982). A formação do embrião é definida pela interação dos tecidos maternos e fetais. Quando o embrião na fase de mórula entra na cavidade uterina, acontecem as primeiras diferenciações celulares, neste período o cório interage diretamente com o sangue materno e a placenta formada é denominada hemocorial. Deste processo surge o blastocisto (massa celular interna ou embrioblasto) que dará origem ao corpo do embrião propriamente dito (MENDES, 2011). As células trofoblásticas darão origem ao cone ectoplacentário, estas células se diferenciam em células secundárias que invadem a porção mesometrial do sítio de implantação (GARNER et al, 1973).

O processo de implantação se divide em três estágios principais: a fase de aposição, onde ocorre a aproximação das células do trofoblasto e das células epitélio uterino; a fase de adesão entre as membranas do trofoblasto e as membranas das células do epitélio uterino; e a fase de invasão, que ocorre quando as células do trofoblasto penetram o epitélio uterino e a lâmina basal, alcançando o estroma endometrial subjacente (MENDES, 2011).

O período embrionário é caracterizado pelo desenvolvimento do embrião. Compreende o intervalo do 7º ao 14º dia da gestação. É considerado o período mais crítico em relação aos erros morfogenéticos (MENDES, 2011). No período fetal o embrião passa a se chamar feto, este período caracteriza-se pelo crescimento do feto em si, até o final da gestação. Este período se estende do 14º dia até o nascimento (MENDES, 2011)

Segundo a pesquisa de Domaracký et al. (2007) a canela diminuiu significativamente o número de sítios de implantação e a distribuição de embriões foi significativamente alterada. Entretanto Pelegatti et al. (1994), demonstram que a espécie *Cinnamomum zeylanicum* não apresenta efeitos tóxicos, abortivos ou embrionários significativos em animais. Por esse motivo é importante que se tenha um perfil tóxico bem estabelecido sobre o uso de plantas medicinais durante a gestação para que se evitem riscos para a mãe e feto.

O presente estudo teve o objetivo de avaliar o efeito abortivo do chá de canela por decocção na porcentagem de 5%, administrada via oral durante a gestação em camundongos Balb/c.

Metodologia

Obtenção do extrato

O caule da espécie *Cinnamomum zeylanicum* foi obtido de forma comercial. O chá do caule de *Cinnamomum zeylanicum* foi preparado por decocção a 5%. O tempo de decocção foi de 15 minutos, e, após seu preparo foi coada e deixada em descanso até atingir a temperatura ambiente, aproximadamente 25°C, para ser administrada via gavagem. Como controle negativo, foi utilizada água destilada.

Procedimentos experimentais

Foram utilizadas 9 fêmeas camundongos Balb/c obtidas do Biotério da Universidade de FEEVALE Campus de Novo Hamburgo, com 40 dias de idade. Os camundongos foram mantidos em gaiolas em ambiente com condições controladas (temperatura $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 12hr claro/12 ciclo escuro) com acesso livre para água e ração. O projeto foi enviado para a avaliação sendo aprovado e protocolado pela Comissão de Ética de Uso de Animais (CEUA) da URI Erechim com o número 67. Foram seguidos os preceitos éticos estabelecidos na Diretriz Brasileira Para o Cuidado e a Utilização De Animais Para Fins Científicos e Didáticos - DBCA 2013.

As fêmeas virgens de camundongos Balb/c foram acasaladas com machos da mesma linhagem. Estas colocadas em gaiolas, na proporção de 2 fêmeas para cada macho e todas manhãs, verificado a presença do *plug vaginal* (massa esbranquiçada de espermatozoides na abertura vaginal), sendo a presença deste era indicativo de prenhez e considerado o 1º dia de gestação (ddg).

Após a confirmação da prenhez, as fêmeas foram pesadas, alojadas em gaiolas individuais e incluídas aleatoriamente a um dos grupos (experimental e controle). No grupo experimental, a canela, *Cinnamomum zeylanicum* foi administrada no período do 1 ao 17 dia da gestação, correspondente ao período da pré-implantação, implantação embrionária e pós-implantação. A administração da canela a 5% ocorreu 1x/dia pela via gavagem na dose de 10 ml/kg não ultrapassando a 1ml. O grupo controle foi tratado com água destilada (veículo) na mesma proporção e no mesmo período gestacional.

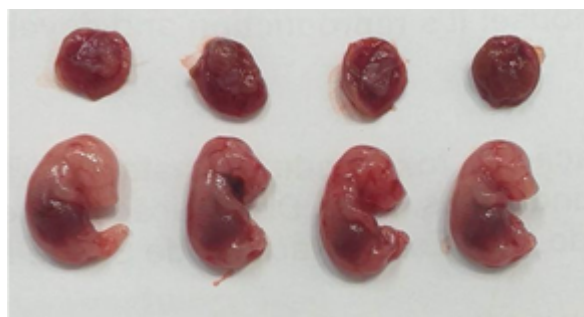
Avaliação clínica da toxicidade reprodutiva

No 17º dia de gestação, as fêmeas prenhas foram eutanasiadas por dose letal de anestésico Zoletil[®] 50 IM (intramuscular). O abdômen foi incisado, o útero exposto e removido (figura 1). Após a retirada dos fetos (figura 2), das placentas e das reabsorções tardias, os úteros foram colocados em sulfeto de amônio 10%, por 10 min para contagem dos sítios de implantação e de reabsorções embrionárias precoces (SALEWSKI, 1964). As reabsorções tardias, os embriões ou fetos degenerados ou mortos e os fetos vivos foram contados. Os fetos foram observados quanto à presença de malformações externas.

Figura 1: Fotografia dos cornos uterinos direito e esquerdo de um animal.



Figura 2: Fotografia de fetos e suas placentas.



A viabilidade fetal foi avaliada através do estímulo tátil e os fetos analisados quanto a possíveis malformações como cauda curta, retardo no crescimento, hemorragia e ausência de dedos. No útero gravídico foi realizada a contagem do número total dos sítios de implantação, número de fetos vivos e fetos mortos, número de reabsorções precoces e tardias (figura 3). As reabsorções tardias podem ser detectadas a olho nu, enquanto que as reabsorções precoces só são identificadas pelo método de Salewski. Esses dados foram coletados a fim de verificar os índices reprodutivos em Elbetieha et al. (1998).

Figura 3: fotografia de sítios de implantação mostrando reabsorção precoce e tardia.



Cálculo dos Índices reprodutivos:

% perda pós-implantação: $\frac{\text{n}^\circ \text{ implantações} - \text{n}^\circ \text{ de fetos vivos}}{\text{n}^\circ \text{ de implantações}} \times 100$

Índice de perda pré-natal: $\frac{\text{n}^\circ \text{ de fetos mortos} + \text{n}^\circ \text{ de reabsorções}}{\text{n}^\circ \text{ de implantações}} \times 100$

Taxa de viabilidade fetal: $\frac{\text{Total de fetos vivos}}{\text{Total de sítios de implantações}} \times 100$

Análise estatística

Os dados foram analisados através do teste de “t” de Student, do programa prisma. O nível de significância utilizado para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de 5% (p<0,05).

Resultados

Dentre os parâmetros avaliados conforme mostrado na tabela 2, houve um aumento na reabsorção precoce no grupo EXP em relação ao grupo CTL, porém sem diferença significativa. Além disso, foi visto reabsorções tardias no grupo EXP em relação ao grupo controle, o qual não apresentou nenhuma reabsorção tardia, porém não houve diferença

significativa.

Figura 4: Fotografia do útero mostrando gravídico os sítios de implantação após ser colocado na solução de sulfeto de amônia 10%.



A tabela 1 mostra um aumento nos índices de perda pré-implantação e pós-implantação quando comparado ao grupo CTL, mas sem diferença significativa.

Tabela 1: Parâmetros reprodutivos de fêmeas expostas ao chá de canela e controles ao longo da gestação.

| Parâmetros | Controle | Experimental |
|---------------------------------|--------------|--------------|
| Fetos Vivos | 5,40 ± 0,87 | 6,25 ± 0,75 |
| Fetos mortos | 0 | 0 |
| Reabsorções Precoces | 1,40 ± 0,50 | 2,00 ± 0,70 |
| Reabsorções Tardias | 0,0 ± 0,0 | 1,25 ± 0,62 |
| Sítios de Implantações Totais | 6,80 ± 0,91 | 9,25 ± 0,47 |
| Sítios de Implantações Visíveis | 6,40 ± 0,92 | 7,25 ± 0,75 |
| Variabilidade Fetal % | 79,11 ± 7,25 | 67,01 ± 5,23 |

| | | |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Perda pré-natal % | 20,89 ± 7,25 | 32,99 ± 5,23 |
| Perda pós-implantação % | 20,89 ± 7,25 | 32,99 ± 5,23 |

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. 4-5 animais por grupo.

Discussão

Durante a gestação a maioria dos agentes atravessam facilmente a placenta e, dessa maneira, pode-se considerar que a exposição materna a agentes externos, pode resultar em efeitos importantes sobre um organismo. Esse período é uma das fases mais sensíveis do ciclo reprodutivo e que resulta em retardo no desenvolvimento intrauterino, malformações congênitas, reabsorções precoces e tardias e morte fetal (HOLLENBACH, 2010).

Algumas doenças maternas ou ação de xenobióticos sobre o organismo materno podem comprometer os processos normais de embriogênese, causando efeitos embriotóxicos, porém outras doenças nem sempre estão associadas à indução de anormalidades do desenvolvimento embriofetal (SARPA, 2003). A baixa toxicidade de uma planta pode ser inerente à sua composição química, mas pode também ser explicada por influências biogeográficas, pela parte da planta utilizada para o preparo, entre outros (OELRICHS et al., 1985), bem como pela variedade da planta (BEUTLER et al., 2008). A *Cinnamomum zeylanicum* apresenta como principal composição química ácido cinâmico, açúcares, aldeído benzênico, aldeído cinâmico, aldeído cumínico, benzonato de benzil, cimeno, cineol, eugenol, felandreno, furool, linalol, metilacetona, mucilagem, oxalato de cálcio, pineno, resina, tanino, vanilina (SCHIPER, 1999).

Em estudos sobre toxicidade reprodutiva os efeitos de um agente ambiental sobre o embrião depende da natureza química ou física do agente, além de outros vários fatores, como dose, via e período da exposição e da gestação, a susceptibilidade genética materna ou embrio-fetal e a presença e natureza de exposições simultâneas (BRENT, 2001). Porém efeitos adversos na prole são vistos apenas em dosagens maternamente tóxicas, causados pelo efeito direto ou indireto ou até mesmo uma combinação dos dois. Efeitos sobre o desenvolvimento da ninhada também podem resultar do estresse materno, bem como da toxicidade materna. (HOOD & ROGERS, 2009). As consequências mais preocupantes do uso indiscriminado de plantas medicinais são teratogênico, embriotóxico e abortivo, uma vez que os constituintes da planta podem atravessar a placenta, em qualquer fase do ciclo reprodutivo podendo, por exemplo, impedir ou inibir

temporariamente a reprodução, pode ainda causar defeitos de desenvolvimento na prole exposta (RIECKE & STAHLMANN, 2002). Já nas fases pré e pós-natal, os órgãos sexuais e o sistema nervoso central podem ser atingidos por substâncias presentes no sangue materno através da placenta durante a gestação ou através do leite durante a lactação (ZENICK; KLEGG, 1989).

A fase de pré-implantação é um período de intensa diferenciação celular, devido as modificações estruturais e hormonais que garante a implantação do blastocisto ao útero. Levando em consideração os dados obtidos nesse trabalho pode-se observar que o chá de canela mesmo atravessando a barreira placentária não alterou a fase de pré-implantação e assim não ocasionando um aborto.

Após a implantação do blastocisto ocorrer modificações no organismo materno, formando os corpos lúteos para que não ocorra a descamação do endométrio e a sustentação da gestação, além de mudar o aporte sanguíneo materno e assim atender as necessidades do desenvolvimento embrionário (MEYER; BRUCE, 1979). Também ocorre a diferenciação celular para originar os órgãos e tecidos primários do feto (LIMA, 2014). Essa fase é considerada crítica e sensível podendo prejudicar a performance reprodutiva materna e trazer consequências para o feto, tais como retardo no desenvolvimento intrauterino, aumento da frequência de malformações congênitas e interferência na diferenciação sexual dos animais, podendo levar o feto à morte (BRENT, 1993). Distúrbios ocasionados podem comprometer e/ou dificultar a implantação no útero, acarretando em perdas pré- ou pós-implantação ou ainda em reabsorções (YAKUBU; BUKOYE, 2009). Considerando os resultados obtidos, porém sem uma diferença significativa, pode-se perceber que existe uma tendência do chá de canela interferir na fase de pós-implantação podendo prejudicar a formação do feto ou ocasionar reabsorções tardias.

Mesmo com os avanços científicos, as plantas medicinais continuam sendo muito utilizadas pelo senso comum, por herança familiar do conhecimento. A preocupação, em especial com as gestantes uma vez que as mesmas acabam usando plantas medicinais sem saber os possíveis efeitos causados por esse tipo de terapia e assim princípios ativos são capazes de passar pela barreira placentária, atingindo o feto (VERISSIMO et al., 2011). Muitas vezes plantas consideradas inofensivas, de acordo com a dosagem e forma de uso, podem levar ao aborto ou a uma má formação (OLIVEIRA et al., 2012).

Conclusões

O chá de canela por decocção a 5% não causou efeito abortivo, porém induz perdas pós-implantação por meio de reabsorções tardias. Esses resultados mostraram que o chá de

canela por decocção deve ser usado com cautela, pois se ingerido em grande quantidade poderá induzir a perdas pré-natal.

Palavras-chave: Canela, toxicidade, gestação, camundongos

Referências

ANDRADE, A.; PINTO, SC.; OLIVEIRA, RS. (orgs.). **Animais de Laboratório: criação e experimentação** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Available from SciELO Books.

BEUTLER, H. P.; MAIER, E. M.; PETERS, G. B.; ROSSATO, C. K. Intoxicação experimental com frutos de *Melia azedarach* em coelhos. **Anais 35º do Conbravet**, Gramado, RS (resumo), 2008. <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/>.

BRENT, R. The cause and prevention of human birth defects: what have we learned in the past 50 years? **Congenital Anomalies**, v. 41, p. 3-21, 2001.

DIAS, V. L. N. **Fitodisponibilidade de metais, caracterização nutricional, constituição química, avaliação da atividade antioxidante e antibacteriana do óleo essencial extraído das folhas da *Cinnamomum zeylanicum* Breyn.** João Pessoa, PB: 2009. Originalmente apresentada como tese de doutorado. Universidade Federal da Paraíba, 2009.

DOMARACKÝ M, REHÁK P, JUHÁS Š, KOPPEL J: Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos in vivo. **Physiol Res** 2007, 56:97–104.

ELBETIEHA, A; AL-HAMOOD, M. H; ALKOFABI, A; BATAINEH, H. Reproductive toxicology potentials of salvia fruticosa (Labiatae) in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 61, n. 67-74, 1998

GALLO, M.; KOREN, G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on Echinacea. **Can Fam Physician**. v.47, p.1727-8, 2001.

GARNER, 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.

HOLLENBACH, C. B.; BORTOLINI, C. E.; BATISTA, J. M.; HOLLENBACH, E. B.; SCUCH,

M. H.; PACHECO, M.H.; MELLO, F. B.; MELLO, J. R. Desenvolvimento pós-natal e potencial teratogênico da prole de ratos Wistar no estudo da toxicidade reprodutiva de duas preparações fitoterápicas contendo soja *Glycine max* (L.) Merr. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.4, p.845-852, 2010

HOOD, R. D.; ROGERS, J. Maternal toxicity: Overview and background. In:ILSI/HESI Workshop on Maternal Toxicity. **Reproductive Toxicology**, v. 28, 2009.

JUNQUEIRA, L. C. U; ZAGO, D. **Embriologia médica e comparada**. Guanabara Koogan. 3 ed. Rio de Janeiro. 1982.

KLAASSEN, D. C. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doul**. 2. Ed. New York, Editora Lange, 2010.

LIMA, C. S. **Estudo da toxidade não clínico em ratos submetidos ao tratamento com óleoresina de *Copaifera duckei* Dwyer (subcrônico e reprodutivo)**. 2014. 265f. Tese (Doutorado em biodiversidade tropical) – Universidade Federal do Amapá, Amapá, 2014.

LIMA et al. Componentes voláteis das folhas e galhos de *Cinnamomum zeylanicum*. Blume (Lauraceae). **ACTA Amazônica**. v. 35, n. 3 p. 363 – 366, 2005.

LORENZI, H; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. Computação gráfica Osmar Gomes. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2002.

MENDES F. C. **Efeito de extrato de *Mikania glomerata* Sprengel (Guaco)sobre a implantação e desenvolvimento embrionário e placentário em camundongos**. 2011. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo-Instituto de Ciências Biomédicas – São Paulo

MEYER, G. T.; BRUCE, N. W. The cellular pattern of corpus luteal growth during pregnancy in the rat. **The Anatomical Record**, v. 193, n. 4, p. 823-830, 1979.

OELRICHS, P. B.; HILL, M. W.; VALLEY, P. J.; MACLEOD, J. K.; MOLINSKI, T. F. The chemistry and pathology of meliatoxins A and B constituents from the fruit of *Melia azedarach* L. var. australasica. In: Seawright A.A., Hegarty M.P. & James L.F. (Eds) **Plant Toxicology**. Queensland Poisonous Committee, Yeerongpilly, 1985. p. 387-394.

OLIVEIRA, S. G. D.; MOURA, F. R. R de.; DEMARCO, F. F.; NASCENTE, P. S.; DEL PINO, F. A. B.; LUND, R.G. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals

and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, p. 428-437, 2012.

PELLEGATTI L. I, BORRO M. AMR: Abortive and/or embryofetotoxic effect of cinnamomum zeylanicum leaf extracts in pregnant rats. **Fitoterapia** 1994, 65:431–434.

RANASINGHE et al. Medicinal properties of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. **BMC Complementary e alternative medicine**. V.13 p. 275. 2013

RATES, S.M.K. Uso racional de fitoterápicos. **Revista Afargs**. Edição especial, 2001.

RIECKE, K. AND STAHLMANN, R., 2000. Test systems to identify reproductive toxicants. **Andrologia**, 32: 209-218.

RODRIGUES, H. G. et al. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.13, n.3, p.359-366, 2011.

SALEWSKI, E. Farbemethode zum makroskopischen nachweis vom implantationsstellen am uterus der ratte. **Archiv. Path. Pharm.**, p.247-367,1964.

SCHIPER, L.P. Segredos e virtudes das plantas medicinais. Rio de Janeiro: **Reader's Digest Brasil**, 1999.

VERISSIMO L. F.; BACCHI, A. D.; ZAMINELLI, T.; GUSTAVO HENRIQUE O. DE PAULA, G. H de.; MOREIRA, E. G. Herbs of interest to the Brazilian Federal Government: female reproductive and developmental toxicity studies. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, p. 1163-1171, 2011.

YAKUBU, M. T.; BUKOYE, B. B. Abortifacient potentials of the aqueous extract of *Bambusa vulgaris* leaves in pregnant Dutch rabbits. **Contraception**, v. 80, n. 3, p. 308-313, 2009.

ZENICK, H.; CLEGG, E.D. Assessment of male reproductive toxicity: A risk of assessment approach. In: *Principles and methods of toxicology*. New York: **Raven**, 1989. p.275-309.