



ESTUDO DO EFEITO DA ERVA MATE (*Ilex paraguariensis*) SOBRE O DESENVOLVIMENTO GESTACIONAL EM CAMUNDONGOS.

João Lucas Cardoso Stresser¹, Marjorie Casagrande², Camila Nunes Ribeiro³, Luciana Nowacki⁴

Resumo

O consumo da erva mate (*Ilex Paraguariensis*), sempre foi aceito e sem nenhuma espécie de restrição. Estando presente entre as refeições, sendo consumida em diversas formas de preparo. A pesquisa objetiva a verificação do efeito da adição da erva-mate na alimentação de matrizes de camundongos Swiss no que concerne ao desenvolvimento das fêmeas prenhes e de sua prole após regime agudo, com doses altas de erva-mate, a fim de avaliar sua ação teratogênica após este regime. Os grupos foram tratados nas doses de 2.000 mg/kg, 1.000 mg/kg e 500 mg/kg de erva mate e um grupo controle, do sétimo dia de gestação ao décimo oitavo dia, onde foram eutanasiadas e avaliadas as alterações macroscópicas e alterações placentárias relacionadas ao teratôgeno, podendo ocasionar número de reabsorções e mortes fetais tardias maiores do que o grupo controle, assim como alterações no peso e comprimento fetal. A prole das fêmeas tratadas apresentaram malformações, reabsorções fetais, anencefalia, síndrome de regressão caudal e diferença nos tamanhos das placentas. Os resultados deste estudo indicam que a *Ilex Paraguariensis*, nas doses administradas e período estudado causou teratogenicidade na prole de fêmeas tratadas. O papel da cafeína na gestação humana é conhecido por eventos adversos no feto, pois entra em contato com a corrente sanguínea materna, cruza rapidamente a placenta e é distribuída para os tecidos fetais, ocasionando efeitos como prematuridade, irritabilidade, hipertonia dos membros. Efeitos potenciais deste teratôgeno no desenvolvimento fetal podem ocorrer após acúmulo prolongado na gestante e o feto carece de enzimas para metabolizá-lo. Embora se conheça os efeitos adversos da cafeína na gestação, não há estudos sobre doses letais e teratogenicidade da erva-mate no período gestacional. Portanto este estudo necessita de aprofundamento para um maior entendimento sobre os efeitos adversos causados pelo produto comercial da erva-mate.

Palavras-chave: Erva-mate. Teratogênese. Anencefalia. Camundongos.

Abstract

The consumption of the herb mate (*Ilex Paraguariensis*), was always accepted and without any kind of restriction. Being present between the meals, being consumed in diverse forms of preparation. The objective of this research was to verify the effect of the addition of the yerba mate on the diet of Swiss mice with regard to the development of pregnant females and their offspring after acute treatment with high doses of yerba mate in order to evaluate their action after this regimen. The groups were treated at doses of 2,000 mg / kg, 1,000 mg / kg and 500 mg / kg mate and a control group, from the seventh day of gestation to the eighteenth day, where they were euthanized and macroscopic changes and placental changes were evaluated related to the teratogen, and may cause greater number of resorptions and late fetal deaths than the control group, as well as changes in fetal weight and length. The offspring of the treated females presented malformations, fetal resorptions, anencephaly, caudal regression syndrome and difference in placenta sizes. The results of this study indicate that *Ilex Paraguariensis*, at the doses administered and the period studied, caused teratogenicity in the offspring of treated females. The role of caffeine in human pregnancy is known as adverse events in the fetus because it comes in contact with the maternal bloodstream, crosses the placenta quickly and is distributed to fetal tissues, causing effects such as prematurity, irritability, limb hypertonia.

1 Acadêmico do Curso Superior de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

2 Acadêmica do Curso Superior de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

3 Biomédica, Profa. Dra^o da Universidade Positivo (Curitiba, PR).

4 Bióloga, Profa. Mestre da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).



Potential effects of this teratogen on fetal development may occur after prolonged accumulation in the pregnant woman and the fetus lacks enzymes to metabolize it. Although the adverse effects of caffeine on gestation are known, there are no studies on lethal doses and teratogenicity of yerba mate in the gestational period. Therefore, this study needs to be deepened for a better understanding of the adverse effects caused by the commercial product of yerba mate.

Keywords: Mate. Teratogenesis. Anencephaly. Mice.

Introdução

A erva-mate (*Ilex paraguariensis* St.Hil), é uma espécie nativa da América do sul, encontrada principalmente numa área que abrange Brasil, Paraguai e Argentina. Na região sul do Brasil representa uma importante atividade socioeconômica e ambiental principalmente para pequenas propriedades agrícolas (HEINRICHS, 2001).

A maior produtora da erva-mate é a região Sul, já que 596 municípios desenvolvem a atividade ervateira, envolvendo um total de aproximadamente 710.000 pessoas para uma produção anual aproximada de 650.000 toneladas de folhas (MACARI, 2000). No Brasil o “mate” é consumido aproximadamente em 1,2kg/por pessoa/ano (FREDHOLM *et al.*, 1999) e é usado na forma de infusão de suas folhas e talos moídos, denominado “Chimarrão” (REGINATTO *et al.*, 1999; SCHINELLA *et al.*, 2000).

O primeiro registro de sua utilização refere-se aos indígenas Guarani e Guíchua que faziam infusões com suas folhas para beber. Atualmente seu consumo está diretamente relacionado a aspectos históricos e culturais, provenientes do costume de tomar chimarrão, hábito este considerado saudável pela sociedade e sem restrições de faixa etária ou classe social (STAGG, 1975).

A *Ilex paraguariensis* tem na sua composição química alcalóides como a teofilina, teobromida e cafeína (KRAEMER *et al.*, 1996., FILIP *et al.*, 1998). Sem dúvida as metilxantinas são as principais substâncias conhecidas desta espécie, sendo que o estudo destes compostos remete ao final do século XIX. Em 1843 Stenhouse reportou pela primeira vez a presença de cafeína no mate que foi posteriormente confirmada por Peckolt em 1883. A cafeína é a principal metilxantina encontrada seguida da teobromina e em quantidades muito pequenas a teofilina (DONADUZZI, 2001). A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um alcaloide farmacologicamente ativo que atua como estimulante do sistema nervoso central e está presente em uma grande quantidade de alimentos (cerca de 60 espécies de plantas, no mundo, contêm compostos do tipo metilxantina), como café, guaraná, refrigerantes à base de cola, cacau, chocolate, chás e também nos remédios do tipo analgésicos, medicamentos contra gripe e inibidores de apetite (PACHECO *et al.*, 2007).

Os efeitos do uso extensivo do mate são conhecidos por atuarem sobre o sistema nervoso central, geralmente relacionados com as concentrações de cafeína e teobromina (FILIP *et al.*, 1983; ALIKARIDIS, 1987) Investigações fitoquímicas da *Ilex paraguariensis* (ALIKARIDIS, 1987)



demonstraram que esta possui muitos constituintes, além dos descritos anteriormente tais como: flavonóides (quercitina e rutina) (ROBERTS, 1956); terpenóides (ácido ursólico) (NOOYEN, 1920; HAUSCHILD, 1935; MENDIVE, 1940); aminoácidos (alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, triptofano, tirosina e valina) (CASCON, 1995); ácidos graxos (láurico, palmitoléico, óleo linoléico) (CATTANEO *et al.*, 1952); carboidratos, vitaminas e carotenóides (VILLELA, 1938; CHLAMTAC *et al.*, 1952).

Embora se conheça os efeitos adversos da cafeína na gestação, não há estudos sobre doses letais e teratogenicidade da erva-mate em diferentes períodos gestacionais. O objetivo deste trabalho é identificar os efeitos teratogênicos causados pela erva mate em camundongos de linhagem swiss, visando um maior entendimento sobre esta planta.

Materiais e Métodos

2.1 Preparação do Extrato

A erva utilizada foi da empresa Leão Jr S/A, no padrão comercial de mate solúvel. O extrato aquoso foi processado utilizando 2g de erva-mate em 10 ml de salina, finalizando o extrato de 200mg/mL. Para a realização do extrato de 100mg/mL a metodologia foi a mesma, utilizado 1g de erva-mate industrializada em 10 ml de salina tendo assim a diluição final. Já a concentração de 50mg/mL, foi pesado 5g de erva para 10 ml de salina.

2.1.2 Animais

Em todo o experimento utilizou-se camundongos Swiss com o peso a partir de 30g, mantidos na sala de aclimatização do laboratório nº7 de farmacologia da Universidade Tuiuti do Paraná. Sendo tratados com água e comida *ad libitum* e em condições constantes de temperatura que variavam entre 21° á 22°C. O presente trabalho obteve o parecer do comitê de Ética da Universidade Tuiuti do Paraná 005p/2010.

2.1.3 Métodos

Os testes foram realizados com as matrizes em seu período fértil, colocadas para acasalamento com os machos durante uma noite e pesadas no dia seguinte, sendo acompanhadas e já considerando este, como o primeiro dia de prenhez (GRINFELD, 1999), tratadas do sétimo dia até o oitavo dia de gestação. A presença do tampão vaginal para comprovação de coito e consequente prenhez nem sempre era eficaz. Apenas em alguns momentos foi possível visualizar, conforme imagem abaixo.



Figura 1: Visualização do tampão vaginal.

Os grupos foram tratados com: salina (Grupo Controle) ou erva mate (Grupos Experimentais) nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg via oral. Ao 18º dia de gestação as fêmeas foram eutanasiadas e os fetos avaliados, conforme metodologia descrita por PERES *et al.* (2009).

Após a eutanásia, realizou-se a cesariana nos camundongos prenha, separando os cornos uterinos direito do esquerdo, (mostrados na figura 02). Os fetos foram pesados e medidos (calda e tronco até o início da calda). As placentas também foram pesadas e medidas. Macroscopicamente foi observado se também havia reabsorções fetais, mortes fetais tardias, ou alguma outra má formação. Logo após foram mantidos em formol á 10% para se necessário posteriores análises.



Figura 2: Corno direito e esquerdo de um camundongo prenha.

2.2 Análise Estatística

Todos os resultados parciais foram analisados por método não-paramétrico ANOVA, seguido do teste de Tukey, através do programa GraphPadPrism® versão 5.0, considerando $p < 0,05$.

Resultados e Discussões

Obteve-se 213 fetos no total do experimento, dos quais 41 foram do grupo controle, 41 do grupo tratado com 500 mg/kg, 81 do grupo com 1000 mg/kg e 50 do grupo tratado com 2000 mg/kg. Dentre os grupos tratados somente o grupo de 500 mg/kg apresentou reabsorção fetal com placenta, representando 2,4% do número de fetos quando comparado ao grupo controle (tabela 1), embora o Grupo controle tenha apresentado uma porcentagem maior com 4,8%.

Tabela 1. Porcentagem (%) de alterações macroscópicas de camundongos tratados com erva mate.

Alterações	2.000 mg/Kg	1.000 mg/Kg	500 mg/Kg	CONTROLE
Síndrome de regressão caudal	4%	0%	0%	0%
Morte fetal tardia	4%	0%	0%	2,4 %
Reabsorção fetal	16%	6,1%	9,7%	12,1%
Reabsorção fetal com placenta	0%	0%	2,4%	4,8%
Placenta grudada	0%	3,7%	2,4%	0%
Somente placenta	0%	0%	2,4%	2,4%
Anencefalia	2%	3,7%	4,8%	0%
Feto dismórfico	2%	0%	0%	0%
Normal	72%	86,4%	78,0%	78,0%
zPorcentagem (%) total de fetos por grupo	100%	100%	100%	100%

Casos de reabsorção fetal teve uma maior incidência no grupo de 2.000 mg/Kg totalizando 16%, comparado com 12,1% do grupo controle e 6.1% no grupo de 1.000 mg/Kg e 9.7% no grupo de 500 mg/Kg, não havendo uma diferença estatística. De acordo com Souza (2005), os efeitos de baixo peso ao nascer, reabsorção fetal e prematuridade estão relacionados a cafeína. Estas consequências podem ser explicadas, pois o efeito vasoconstritor da cafeína que causa uma hipóxia e uma diminuição de nutrientes levados até o feto comprometendo o seu desenvolvimento embrionário.

Dentre todos os compostos da *Ilex paraguariensis*, as metilxantinas são as de principal interesse, pois exercem grande atividade farmacológica. Sua atividade consiste em inibição de adenosina. De acordo com Pinto (2010), a adenosina tem dois receptores A_1/A_2 , quando ocorre interação com receptores A_1 , há liberação da enzima fosfodiesterase e inibição da adenilciclase. Essa inibição da adenilciclase causa uma diminuição da formação da AMPc, um mensageiro

intracelular, e a liberação da fosfodiesterase causa um aumento na degradação da AMPc. A AMPc tem como função a excreção das catecolaminas. Com a diminuição da AMPc se tem uma redução nos níveis de estimulação simpática. As metilxantinas tem a capacidade de inibir os receptores de adenosina, principalmente análogos de teofilina são antagonistas de receptores A_1/A_2 . A cafeína tem sua composição química parecida com a adenosina ligando se com facilidade aos receptores de adenosina, mas possui atividade diferente, ao contrário da adenosina que provoca vasodilatação e diminui atividade do sistema nervoso central (SNC), a cafeína provoca vasoconstrição dos vasos da cabeça por que bloqueia a ação da adenosina (PINTO, 2010).

A ligação da adenosina, um neurotransmissor natural, aos seus receptores, diminui a atividade neural, dilata os vasos sanguíneos, entre outros. A cafeína se liga aos receptores da adenosina e impede a ação da mesma sobre o SNC. A cafeína, portanto, estimula a atividade neural e causa a constrição dos vasos sanguíneos, pois bloqueia a ação da adenosina (STRAIN, 2000).

Visualizou-se 3,7% do grupo de 1.000 mg/Kg e 2,4% em 500 mg/Kg de casos com placentas grudadas (figura 3), sem alteração no grupo controle. E 2,4 % de casos com somente placenta tanto no grupo de 500 mg/Kg e grupo controle, sem alterações nos outros grupos tratados.

Segundo Crisci (2013), com o efeito vasoconstrutor da cafeína há aumento das catecolaminas influenciando no desenvolvimento da placenta.

Foi encontrado 2% do grupo de 2.000Mg/Kg com alteração na morfologia do feto o qual possuía uma forma esverdeada e arredondada. Dois fetos ligados a uma única placenta também foi observado nos grupos tratados.



Figura 3: Placentas grudadas



Constatou-se a presença de anencefalia (figura 4A), (figura 4B feto controle), em todos os grupos tratados, sendo, 2.0% no grupo de 2.000 mg/Kg, 3.7% no grupo de 1.000 mg/kg e 4.8% no grupo de 500 mg/Kg e nenhum caso no grupo controle.



Figura 4: Feto com anencefalia comparado ao feto controle.

Observou-se que, nos grupo de 1.000 mg/Kg e 500 mg/Kg, as alterações de anencefalia, foram respectivamente maiores ao compará-las com grupo de 2.000 mg/Kg sendo a dose mais elevada, isso pode ser explicado por se tratar de um produto comercial, onde temos muitas substâncias presentes, sendo que algumas destas, em determinada concentração, possui maior atividade devido á baixa competitividade por certos receptores. A genotoxicidade é uma área recente, e se localiza na interface entre a toxicologia e a genética, por isto geralmente denominada de genética toxicológica. Esta visa o estudo dos processos que alteram a base genética da vida, quer seja na sua estrutura físico-química, o ácido desoxirribonucleico (DNA), processo classificado como mutagênese; ou seja, na alteração do determinismo genético a níveis celulares e orgânicos, identificados, respectivamente, como carcinogênese e teratogênese (SILVA *et al.*, 2003, SILVA *et al.*, 2007).

Segundo Sampaio *et al.*, (2012), demonstraram em sua pesquisa a atividade genotóxica de extratos aquosos da *Ilex Paraguariensis* em sistemas *in vitro* e *in vivo*, neste estudo demonstraram ação genotóxica em órgãos de ratos Wistar machos pelo método de cometa onde se visualiza o índice de dano ao DNA, onde os danos nas células do SNC, hepáticas, renais e pulmonares foi estatisticamente maior se comparado com o grupo controle. Além disso, por causa da similaridade química entre a cafeína e os componentes de purina dos ácidos nucleicos e, portanto, o ácido desoxirribonucleico alguns investigadores têm se interessado pelo potencial mutagênico da cafeína. A possível incorporação de cafeína no material genético pode alterar as instruções

de replicação celular, diminuindo a fase G2 da mitose e conseqüentemente, o tempo para reparo do dano no cromossomo, aumentando, dessa maneira, o percentual de células mortas. Embora a cafeína seja mutagênica em organismos inferiores e sistemas celulares simples, seu efeito mutagênico em humanos é ainda incerto (SOUZA, 2005).

Os níveis sanguíneos materno e fetal de cafeína são iguais, mas as enzimas necessárias para o metabolismo da cafeína estão ausentes no feto e até o oitavo mês após a gravidez (SOUZA, 2005).

No grupo tratado de 2000mg/Kg, uma das fêmeas durante a gestação apresentou-se com alopecia, onde não foi possível descobrir se era alguma doença dermatológica ou se era escabiose. De acordo com Botelho *et al.*, (2015), a cafeína ingerida por camundongos gestantes e lactantes, também pode causar lesões cutâneas caracterizadas por hipotricose e alopecia .

No décimo oitavo dia, ao retirar os fetos desta fêmea, além das duas reabsorções fetais, havia dois filhotes com má formação, sendo estas consideradas como sirenomelia, conforme imagem abaixo (figura 5A e 5B), comparando com feto macroscopicamente normal (Figura 4B).

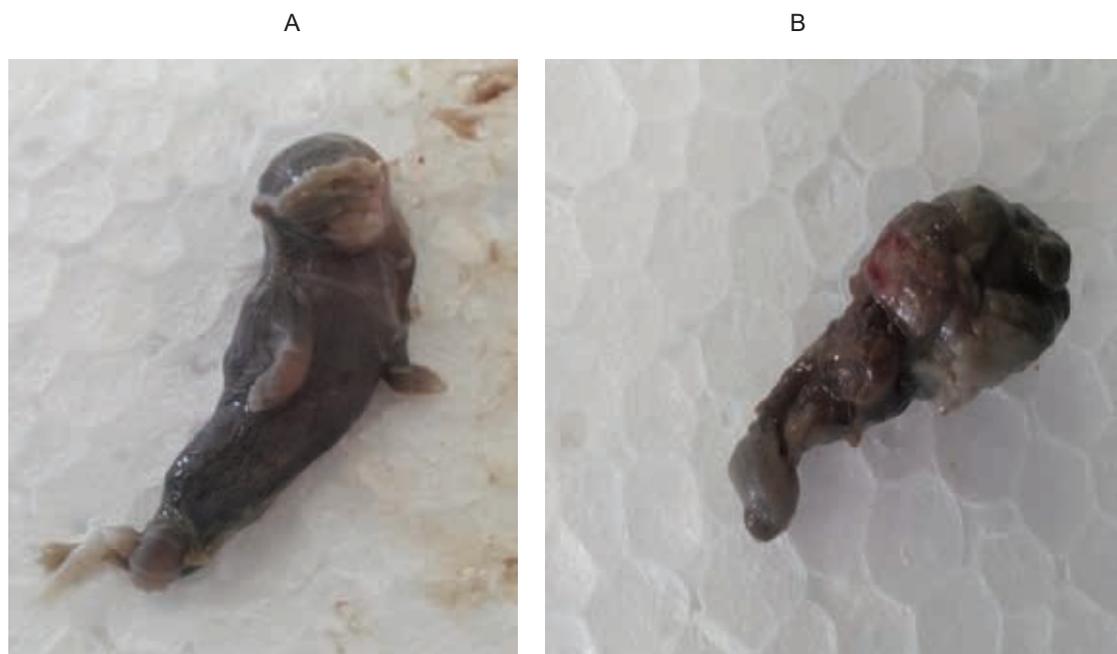


Figura 5: Feto A e B, com más formações, evidenciando os membros inferiores afunilados, além do desenvolvimento anormal das estruturas derivadas do mesoderma.

Dentre tantos componentes da erva mate já citados na introdução, a vitamina A também se faz presente em extratos não torrados (CUELHO *et al.*, 2015), onde pode estar correlacionada com a síndrome da regressão caudal (SRC), podendo produzir um espectro de malformações, que pode ser visto também na gravidez diabética humana. A SRC foi descrita pela primeira vez por Duhamel em 1960, por ser derivada de anomalias do sistema urinário e genital, espinha lombossacral das

extremidades inferiores. Nos casos mais graves é conhecida como sirenomelia ou síndrome de sereia (PERES, *et al.*, 2009; CHAN, *et al.*, 2002).

O ácido retinóico, encontrado já em embriões de ratos expostos, provocou morte celular excessiva, levando a ausência da cauda, insuficiência vascular na região caudal, separação inadequada da endoderme do intestino a partir da eminência caudal, sendo considerado como regressão caudal (MULLER, *et al.*, 2003). Bases genéticas tentam explicar que a deficiência da enzima Cyp26a1, que degrada o ácido retinóico e a diminuição da proteína morfogenética do osso afetaram o crescimento normal da região caudal do embrião de camundongos. Outros distúrbios já relatados na literatura vêm relacionando erros primários da blastogênese ou também eventos vasculares envolvidas no desenvolvimento anormal dos vasos umbilicais, resultando em aporte sanguíneo insuficiente para suprir a porção caudal do feto (LIMA, *et al.*, 2012).

Conforme gráfico abaixo, apesar da síndrome de sereia já relatada, não houve alterações em relação ao tamanho da cauda em nenhum dos grupos comparados com o controle.

Gráfico 1: Comparação do comprimento das caudas.

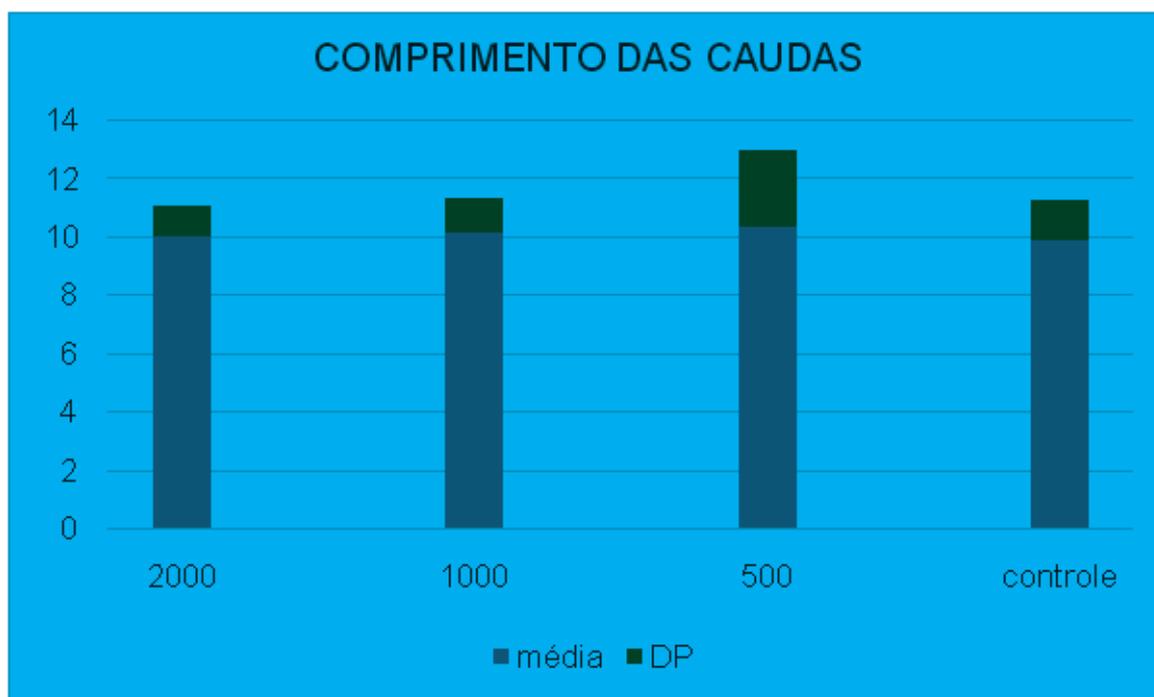


Gráfico 1 - Comparação do comprimento das caudas dos fetos eutanasiados ao 18º dia de gestação, em que as fêmeas prenhes receberam o tratamento de erva-mate mg/kg via oral. Os dados apresentados correspondem à média \pm desvio padrão (n=5-6) e análise estatística foi realizada pelo método não-paramétrico ANOVA, seguido do teste de Tukey.

Não houve também alterações em relação ao comprimento do feto e comprimento da placenta, conforme gráficos 2 e 3.



Gráfico 2: Comprimento dos fetos.

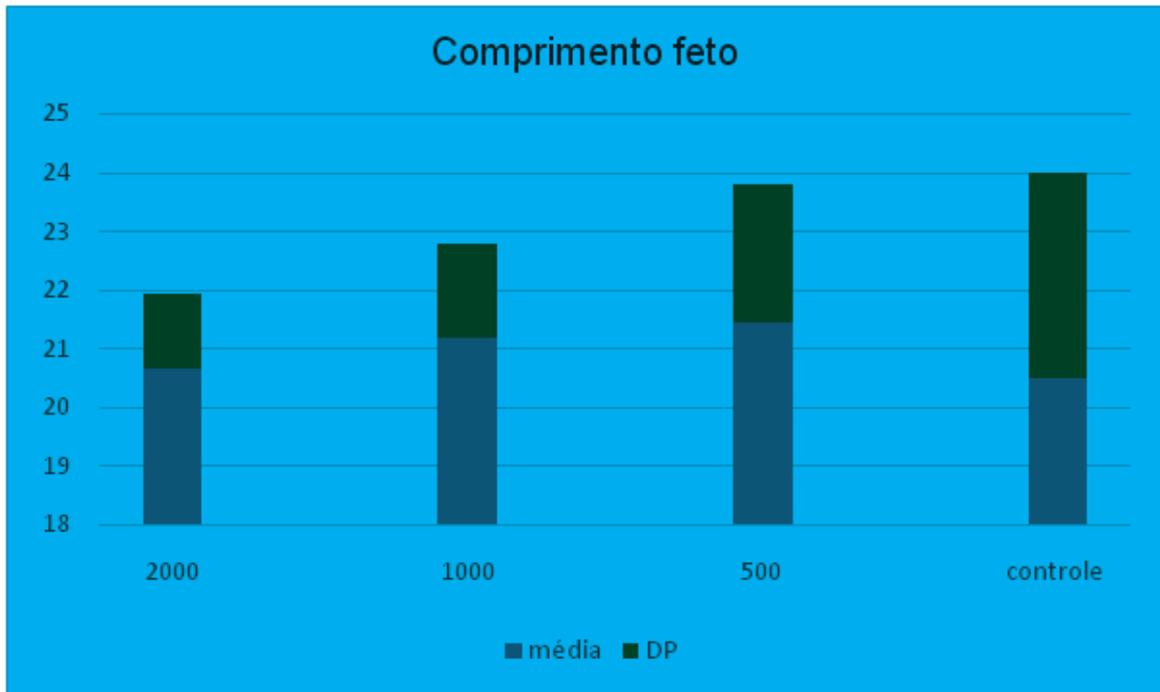


Gráfico 2 - Comparação do comprimento vértice-sacral dos fetos eutanasiados ao 18º dia de gestação.

Gráfico 3: Tamanho da placenta.

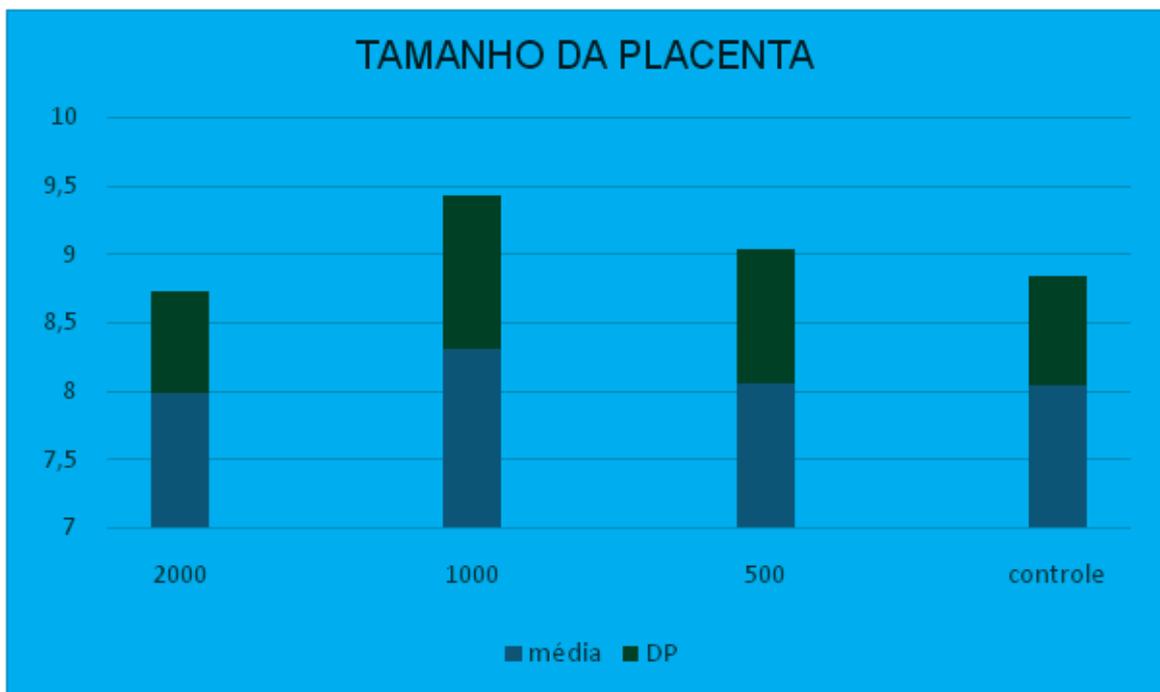


Gráfico 3 - Avaliação e comparação do comprimento/tamanho das placentas dos fetos eutanasiados ao 18º dia de gestação.



O gráfico abaixo (gráfico 04), demonstra a diferença de peso corporal dos fetos entre os grupos controle e os grupos tratados com erva-mate na dosagem de 500 mg/Kg, 1000 mg/kg e 2000 mg/Kg durante o período gestacional com duração de 18 dias. Os fetos do grupo controle apresentaram uma **média** de $1,01 \pm 0,25$ e os fetos do grupo de 1000mg/Kg reduziram este peso em 6,93% e o grupo de 2000mg/Kg reduziu este peso em 17%.

Gráfico 4: Peso dos fetos.

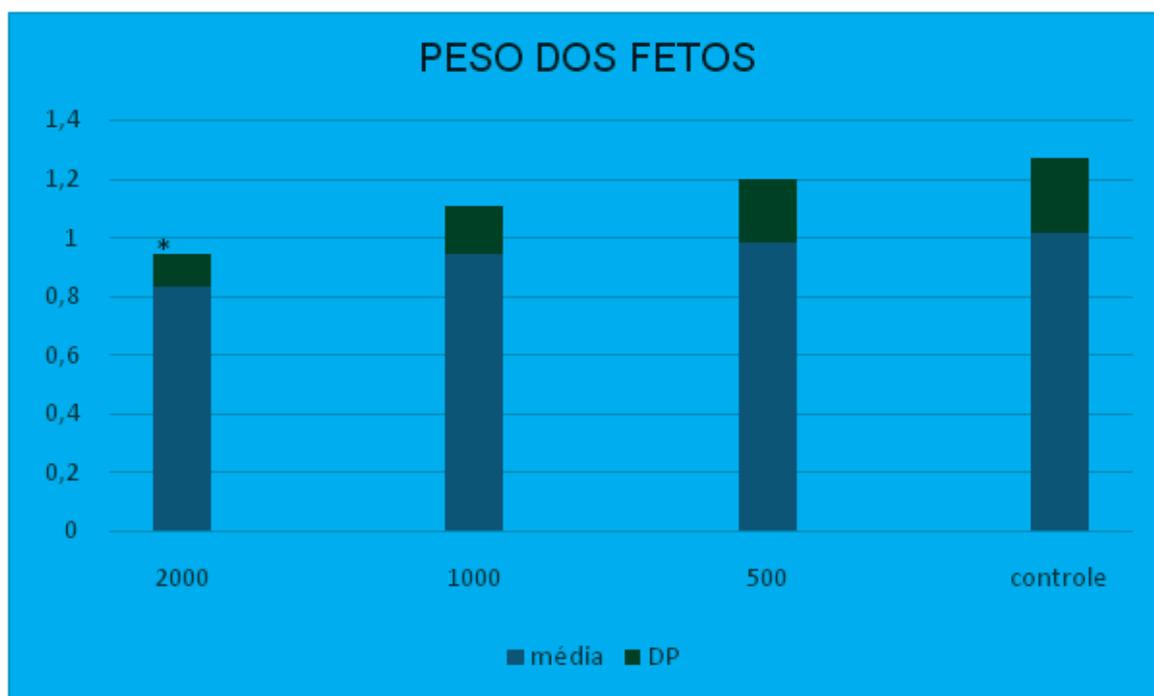


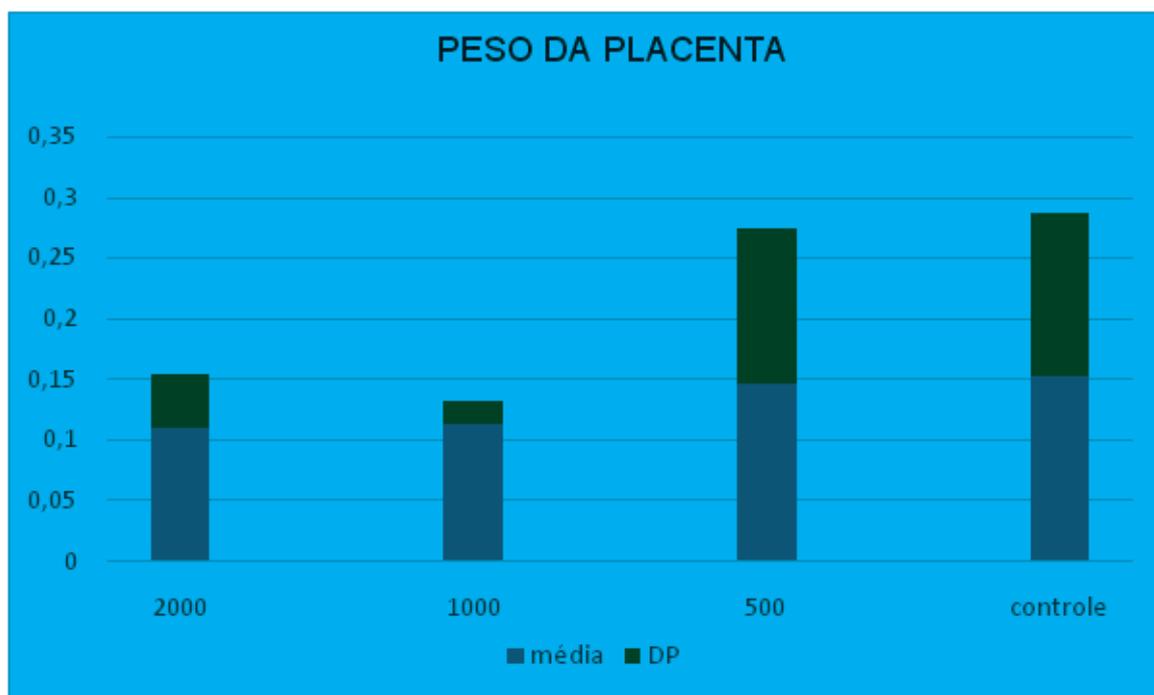
Gráfico 4 - Avaliação do peso corporal dos fetos ao 18º dia de gestação. Os dados apresentados correspondem a média \pm desvio padrão (n=5-6) e análise estatística foi realizada pelo método não-paramétrico ANOVA, seguido do teste de Tukey, onde *corresponde a $p < 0,05$.

O gráfico 5, próxima página, compara o peso das placentas com o grupo controle, ocorrendo diferenças nos grupos de 1000mg/Kg e 2000mg/Kg. Demonstrando a diferença do peso das placentas dos grupos controle e os grupos tratados com erva-mate durante o período gestacional de 18 dias, em que foi possível verificar que houve uma diferença de 26,6% do peso da placenta dos grupos tratados em comparação ao grupo controle $0,15 \pm 0,13$.

Os efeitos do uso extensivo do mate são também conhecidos por sua atuação sobre o sistema nervoso central, que esta relacionado com a cafeína (1,3,7-trimetilxantina) podendo auxiliar nos efeitos diuréticos, antidepressivo, ansiolítico e tratamento de apneia em recém nascidos. Entretanto, estudos sugerem um possível efeito da cafeína sobre o baixo peso ao nascer, sendo considerado e avaliado o terceiro trimestre gestacional, visto que o consumo neste período parece ser o mais relevante para analisar ocorrências do parto prematuro. Sendo a mortalidade e peso baixo no nascimento, critérios importantes na explicação da mortalidade neonatal (PACHECO *et*



Gráfico 5: Peso placentário.



al., 2007; TAVARES, 2012). A cafeína consegue atravessar a barreira placentária, passando pelo líquido amniótico e pelo sangue do cordão umbilical, encontrada no sangue fetal em concentrações parecidas com a do sangue materno, por isso o consumo dessa xantina é considerado como coeficiente de risco para o feto (BOTELHO *et al.*, 2015). Ainda de acordo com Botelho, (2015), a cafeína também pode se incorporar ao material genético, e causar danos nas células, tal como a mutagênese e a apoptose.

De acordo com Souza, (2005), o interesse pelo estudo da cafeína começou na década de setenta, quando estudos indicaram que a cafeína além de estar relacionada com a diminuição no crescimento intra-uterino fetal e redução do peso ao nascer, poderá também ocorrer reabsorções fetal e teratogênese.

Na gestação os níveis de estrogênio e progesterona ficam altos e assim possuem um efeito antagonista no metabolismo da cafeína, pois são hormônios metabolizados por enzimas hepáticas do tipo envolvidas no metabolismo de metilxantinas. Esses hormônios levam ao decréscimo o citocromo P-450, que é o responsável pela desmetilação da cafeína em adultos. Ocorrendo isso, há aumento da concentração de cafeína. A cafeína inibe a fosfodiesterase e essa enzima degrada a adenosina monofosfato cíclica (cAMP), elevando assim os níveis de cAMP, interferindo no crescimento e desenvolvimento das células fetais. Ainda, devido á similaridade da cafeína com os componentes de purinas dos ácidos nucléicos. Há uma probabilidade da cafeína se incorporar no material genético, podendo alterar as instruções de replicação celular, diminuindo a fase G2 da mitose e o tempo de reparo do dano da célula, aumentando o numero de células mortas (SOUZA, 2005).



Nossos resultados mostraram que a exposição de matrizes prenhes a uma dose de 2000mg/kg e 1000mg/kg no estágio inicial da gestação pode causar restrição no crescimento intra-uterino, presentes em menor intensidade em fetos do grupo controle.

O retardo no crescimento intra uterino (RCIU) não possui um conceito padrão, porém são os principais responsáveis pelo baixo peso ao nascer. A nutrição da gestante tem um papel importante na patogênese durante a gestação, mal formações fetais (cardiovasculares e anencefalia), infarto placentário extenso, placenta prévia são algumas causas placentárias relacionadas ao RCIU (FRANCIOTTI, 2010).

Existem dois tipos de RCIU: No tipo I, as causas podem ser anomalias congênitas ou casos de desnutrição materna intensa, desde o início da gestação. Cerca de 20% dos casos é de pior prognóstico, com mortalidade perinatal elevada, em casos de sobrevivência pode ocorrer seqüelas neurológicas graves. No tipo II, o fator determinante neste caso, intervém tardiamente e mecanismos de adaptação da circulação fetal são acionados para poupar órgãos mais nobres. O tipo II engloba 80% dos casos, onde hipertensão arterial, podendo ser ocasionada também pelo uso da cafeína e a desnutrição materna no final da gestação são causas responsáveis pela RCIU. Os defeitos congênitos, destacando-se os defeitos do tubo neural (anencefalia principalmente no grupo de 1000mg/Kg), também são determinantes do crescimento intra - uterino inadequado (RAGONESI, 1997; RUIZ *et. al.*, 2014).

Apesar de não apresentar diferenças no comprimento das placentas, o baixo peso é evidenciado no gráfico 05. Conforme Peres *et. al.*, (2009), a diminuição placentária e do peso placentário pode ocorrer em casos de necrose devido a embolia vascular, modificando a perfusão uterina. A redução do fluxo sanguíneo útero-placentário afetaria primeiro a placenta, por ser o primeiro órgão exposto a baixas entregas de oxigênio e nutrientes.

Dados relatam que o consumo da cafeína durante a gestação, também está associado à restrição do crescimento fetal, devido à expressão enzimática que atrasa o metabolismo da cafeína (NETO, 2011).

Santos *et al.*, (2005), relata que a ingestão diária de erva mate por mulheres gestantes tem uma probabilidade de 30% de risco de ter um filho menor do que a idade gestacional. Como também não há concordância entre vários autores sobre a efetividade da diminuição do tamanho e o peso sugere-se que sejam realizados mais estudos com diferentes grupos tratados com dosagens diferentes de erva mate e com as principais substâncias isoladas para a comprovação real desse dado. Até porque, de acordo com Pacheco *et. al.*, (2007) a prematuridade e o baixo peso ao nascer são razões importantes em relação à mortalidade neonatal.

Considerações Finais

Foi verificado que a erva mate ingerida em altas doses pode causar danos ao feto, sendo muito significativo ou pouco, necessitamos de mais estudos científicos e de literatura mais abrangente para compararmos os nossos resultados parciais. Até porque, a grande quantidade de

autores que discordam entre si a respeito da teratogenicidade da erva mate é muito grande, como foi comprovado nesse estudo, o mate apresenta indícios de má formação, contudo a necessidade de mais estudos, com doses variadas e ingestão em tempos diferentes na gestação, para que possa ter um embasamento científico com mais dados comprobatórios desse resultado parcial.

Referências

- ALIKARIDIS, F. Natural constituents of *Ilex* species. *Journal of Ethnopharmacology* 20, p.121–144, 1987.
- BOTELHO, A. F. M.; REIS, A. M. S.; OCARINO, N. M.; SERAKIDES, R. Efeitos da ingestão de cafeína durante a gestação e a lactação sobre a pele de ratas e de filhotes e sua relação com as concentrações séricas do cortisol materno. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v.67, n.4, p.1045-1055, July/Aug., 2015.
- CHAN, B. W. H.; CHAN, K. S.; KOIDE, T.; YEUNG, S. M.; LEUNG, M. B. W.; COPP, A. J.; LOEKEN, M. R.; SHIROISHI, T.; SHUM, A. S. W. Maternal Diabetes Increases the Risk of Caudal Regression Caused by Retinoic Acid. *Diabetes*, v.51, n.9, p.2811-2816, 2002.
- CUELHO, C. H. F.; BONILHA, I. F.; CANTO, G. S.; MANFRON, M. P. Recent advances in the bioactive properties of yerba mate. *Rev. Cubana Farm.*, Ciudad de La Habana, vol.49, no.2, 2015.
- CASCON, C.S; Amino acids in *Ilex paraguariensis*. *Boletín del Instituto de Química*, Argentina 38, 7–15, 1995.
- CATTANEO, P., DE SUTTON, K.G., RODRIGUEZ, M.L; Chemical composition of the seed oil of *Ilex paraguariensis*. *Anales de la Direccion Nacional de Química*, Argentina, 5 (9), p.9–12, 1952.
- CHLAMTAC, E.B; Sugars in *Ilex paraguariensis*. *Boletín del Instituto de Química*, Argentina 38, 17–24, 1955.
- CRISCI, R.A., BIANCHI, G.C., MARCHIONI, A.R., ZANETTE, A.T., ARAUJO, L.M.M.G. Ação da cafeína no desenvolvimento embrionário e na lactação. Estudo experimental em ratos. *Biol & saúde*, 10(3) 44-61, 2013.
- DONADUZZI, C. M., CARDOZO JR., E. L., DONADUZZI, E. M., SILVA, M. M., STURION, J. A.; CORREA, G. Variação nos teores de polifenóis totais e taninos em dezesseis progênes de erva mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) cultivadas em três municípios do Paraná, *Arquivos de Ciência da Saúde da Unipar*, Toledo, v. 7, n. 2, p. 129-133, 2003.
- FILIP, R., LOPEZ, P., COUSSIO, J., FERRARO, G., Mate substitutes or adulterants: study of xanthine content. *Phytotherapy Research*, 12, 129–131, 1998.
- FRANCIOTTI, D. L.; MAYER, G. N.; CANCELIER, A. C. L. Fatores de risco para baixo peso ao nascer: um estudo de caso-controle. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Vol. 39, no. 3, p.63-69, 2010.
- FREDHOLM, B.B., BATTIG, K., HOLMEN, J., NEHLIG, A., ZVARTAU, E.E; Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews* 51, 83–133, 1999.
- GRINFELD, H.; GOLDENBERG, S.; SEGRE, C.; CHADI, G. Effects of ethanol on offspring of C57BL/6J mice alcoholized during gestation. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, vol.14, n.3, p. 00, Sept., 1999.
- HAUSCHILD, W; The constituents of mate. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 26, 329–351, 1935.
- HEINRICHS, R.; MALAVOLTA, E. Composição mineral do produto comercial da erva mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil). *Ciencias Rurais*, v. 31, n. 5, p.781-785, Out. 2001.
- KRAEMER KH, TAKETA AT, SCHENKEL EP, GOSMANN G, GUILLAUME D; Matesaponin 5, a highly polar saponin from *Ilex paraguariensis*. *Phytochemistry*, 42(4):1119-22, 1996.
- LIMA, M,A,F,D., MACHADO, H,N., DOCK, D,C,A., VILLAR, M,A,M., LIERENA JUNIOR, J,C. Sirenomelia associada a defeitos congênitos raros: relato de três casos. *Bras Patol Med Lab* 48, p. 287-292, agosto 2012.
- MACCARI, A.J.; SANTOS, A.P.R. 2000Produtos alternativos e desenvolvimento da tecnologia industrial na cadeia produtiva da erva-mate. MCT/CNPq/PADCT, Curitiba, PR, 2000.



- MENDIVE, J.R; Isolation of α -amyrin and ursolic acid in the leaves of *Ilex paraguariensis*. *Journal of Organic Chemistry* 5, 235–237, 1940.
- MULLER, Y. L.; YUEH, Y. G.; YAWORSKY, P. J.; SALBAUM, J. M.; KAPPEN, C. Caudal dysgenesis in islet-1 transgenic mice. *Faseb J.*, Vol.17, n.10, p.1349–1351, 2003.
- NETO, A. R. M.; CÓRDOBA, J. C. M.; PERAÇOLI, J. C. Etiologia da restrição de crescimento intrauterino (RCIU). *Com. Ciências Saúde – 22*, Sup 1, p.21-30, 2011.
- NOOYEN, A.M; Urson and its distribution in the plant world. *Pharmaceutisch Weekblad* 57, 1128–1142, 1920.
- PACHECO, A.H.R.N., BARREIROS, N.S.R., SANTOS, I.S, KAC,G., Consumo de cafeína entre gestantes e a prevalência do baixo peso ao nascer e da prematuridade: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 23, n. 12, p. 2807-2819, Dec. 2007 .
- PERES, L. C; RIBEIRO, C.N.M.; GUTOERREZ, C.M.; FOSS, M.C., Effect of alloxan-induced diabetes *mellitus* and ethanol on pregnancy outcome in mice. *J Bras Patol Med Lab*, v.45, 6: 471-480, 2009.
- PINTO, J,H,B., Avaliação da atividade antiparkinsoniana do extrato hidroalcoólico de *Ilex paraguariensis* St. Hil (aquifoliaceae) em camundongos no medelo de adenosina. 2010. Artigo (trabalho de conclusão de curso) – Universidade do extremo Sul Catarinense, Criciúma.
- RAGONESI, S. M. A.; BERTINI, A. M.; CAMANO, L. Crescimento intra-uterino retardado: aspectos atuais. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, vol.43, n.2, p.173-178, 1997.
- REGINATTO, F.H., ATHAIDE, M.L., GOSMANN, G., SCHENKEL, E.P;. Methylxanthines Accumulation in Ilex Species - Caffeine and Theobromine in Erva-Mate (*Ilex paraguariensis*) and Other Ilex Species. *Journal Braz*, Vol. 10, 443-446, 2000.
- ROBERTS, E.A.H; Chlorogenic acids of tea and mate´. *Chemistry and Industry* 37, 985, 1956.
- RUIZ, R.; RAMOS, S. P.; PINGE, M. M.; MORAES, S. F.; POLITO, M. Caffeine and physical training: effects on cardiac morphology and cardiovascular response. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, vol.60 no.1, p.23-28, 2014.
- SCHINELLA, G.R., TROIANI, G., DAVILA, V., DE BUSCHIAZZO, P.M. & TOURNIER, H. A. Antioxidant Effects of an Aqueous Extract of *Ilex paraguariensis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269: 357-360. 2000.
- SAMPAIO, J., TREMÉA, R., RIGO, B., AMEREINTACCA, J., ARTUSI, E., SCHWANZ, M., MANFREDINI, V., Estudo da genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* após exposição aguda e subcrônica de extratos aquosos de *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. obtidos por infusão. *R. bras. Bioci.*, Porto Alegre, v. 10, n. 4, out./dez. 2012.
- SANTOS, I. S., MATIJASEVICH, A.; VALLE, N. C. J. Matédrinking during pregnancy and risk of preterm and small for gestational age birth. *JournalofNutrition*, 135: 1120-1123, 2005.
- SILVA, G. N., DE CAMARGO, E. A., SALVADORI, D. M. & RIBEIRO, D. A. Genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to antimicrobial endodontic agents. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endontology*, 2007.
- SILVA, J., ERDTMANN, B. & HENRIQUES, J.A.P. *Genética Toxicológica*. Porto Alegre: Alcance, 2003.
- SOUZA, R.A.G.; SICHIERI, R.; Consumo de cafeína e prematuridade. *Rev. Nutr.*, Campinas, 2005.
- STAGG G.V., MILLIN, D.J. The nutritional and therapeutic value of tea – a review. *Journal Science Food Agriculture*, London, v.26, p.1439-1459, 1975.
- STRAIN, E.C. GRIFFTHS, R.R. Caffeine related disorders. In: SadockBj; Sadock VA. *Textbook of Psychiatry*, 7ed. Baltimore: Lippincott, 2000.
- TAVARES, C., SAKATA, R.K., Cafeina para o tratamento de Dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 62: 3: 387-401, 2012.
- VILLELA, G.G., Determination of vitamin b1 in yerba mate by the schopfer-jung method. *Comptes rendus des seances de la societe de biologie et de ses filiales*. 129, 987–989, 1938.