

Memento Fitoterápico

Farmacopeia Brasileira

1ª Edição

Memento Fitoterápico

Farmacopeia Brasileira

1ª Edição



Brasília
2016

Diretor-presidente

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Adjunto do diretor-presidente

Pedro Ivo Sebba Ramalho

Diretores

Fernando Mendes Garcia Neto

Ivo Bucareski

José Carlos Magalhães da Silva Moutinho

Renato Alencar Porto

Adjuntos

Alfredo Souza de Moraes Junior

Trajano Augustus Tavares

Roberto César Vasconcelos

Luciana Shimizu Takara

Chefe de Gabinete

Leonardo Batista Paiva

Gerente Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Patricia Ferrari Andreotti

Coordenador da Farmacopeia

Varley Dias Sousa

Projeto gráfico e diagramação

Gustavo Azevedo

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 84, DE 17 DE JUNHO DE 2016

Aprova o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 17 de junho de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aprovado o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira, 1ª edição.

Art. 2º Recomenda-se que as farmácias e os laboratórios industriais farmacêuticos que manipulem ou fabriquem os produtos constantes do Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira tenham, ao menos, um exemplar atualizado e seus suplementos.

Art. 3º É vedada a impressão, distribuição, reprodução ou venda da primeira edição do Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira sem a prévia e expressa anuência da Anvisa.

Parágrafo único. Sem prejuízo do disposto no caput deste artigo, a Anvisa disponibilizará gratuitamente em seu endereço eletrônico cópia do Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e de suas atualizações.

Art. 6º Esta Resolução entrará em vigor cento e oitenta (180) dias após a sua publicação.

Jarbas Barbosa da Silva Júnior
Diretor-Presidente da Anvisa

SUMÁRIO

PREFÁCIO	7
HISTÓRICO.....	8
COMISSÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA	9
GENERALIDADES	13
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	16
MONOGRAFIAS.....	18
<i>Actaea racemosa</i> L.	18
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	21
<i>Allium sativum</i> L.....	24
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.....	28
<i>Calendula officinalis</i> L.....	30
<i>Cynara scolymus</i> L.	35
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.....	38
<i>Equisetum arvense</i> L.	40
<i>Ginkgo biloba</i> L.....	43
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.....	47
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. e <i>Harpagophytum zeyheri</i> Ihlenf. & H. Hartmann.....	51
<i>Hypericum perforatum</i> L.....	54
<i>Lippia sidoides</i> Cham.....	58
<i>Matricaria chamomilla</i> L.....	63
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart.ex Reissek e <i>Maytenus aquifolia</i> Mart.	66
<i>Passiflora incarnata</i> L.	71
<i>Paullinia cupana</i> Kunth	75
<i>Peumus boldus</i> Molina.....	78
<i>Piper methysticum</i> G. Forst	81
<i>Psidium guajava</i> L.	85
<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	88
<i>Senna alexandrina</i> Mill.	91
<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	94
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville.....	97
<i>Trifolium pratense</i> L.	100
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. DC.)	104
<i>Valeriana officinalis</i> L.....	107
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	110

PREFÁCIO

Todas e todos que participamos ativamente do intenso processo coletivo de construção da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, levado a cabo durante as últimas décadas e tendo como escopo o resgate dos conhecimentos tradicionais incorporados às práticas da nossa população, o conhecimento científico, o respeito à biodiversidade brasileira e a proteção da cultura nacional, certamente devemos nos sentir felizes com a publicação deste *Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (MFFB)*.

Ao realizar o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica, no início de 2003, entendido como o resgate das discussões nacionais anteriores sobre o tema, os então gestores do Ministério da Saúde, especialmente no âmbito da Secretaria Nacional de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e de seu Departamento de Assistência Farmacêutica, compreendíamos o papel estratégico da consolidação dos consensos nacionais quanto às diretrizes que poderiam nortear uma política pública consequente nesse campo, as quais deveriam ser intensamente discutidas durante a 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, também realizada no ano de 2003.

Aquela primeira Conferência Temática voltada à Assistência Farmacêutica, associada às ações conjuntas dos distintos segmentos sociais responsáveis pelo controle social do Sistema Único de Saúde do Brasil, resultou na definição da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, consolidada na Resolução nº 338, de 06 de abril de 2004, do Conselho Nacional de Saúde. Essa política pública, que já soma mais de 12 anos de vigência, estabeleceu como um dos seus eixos estratégicos a necessária *“definição e pactuação de ações intersetoriais que visem à utilização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, com embasamento científico, com adoção de políticas de geração de emprego e renda, com qualificação e fixação de produtores, envolvimento dos trabalhadores em saúde no processo de incorporação desta opção terapêutica e baseado no incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no país”*.

No mesmo caminho de construção coletiva, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada pelo Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, estabeleceu diretrizes prioritárias para o desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, ao fortalecimento dos arranjos produtivos e ao uso sustentável da biodiversidade brasileira.

E é como parte do trilhar desse caminho que a Farmacopeia Brasileira coloca à disposição da sociedade brasileira o presente Memento, entendido com mais uma das suas valiosas contribuições à população do Brasil.

Prof. Norberto Rech
Presidente da Farmacopeia Brasileira

HISTÓRICO

Em 2016 completam-se dez anos da implantação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (PNPIC), e no decorrer desses anos a Farmacopeia Brasileira, por meio do Comitê de Apoio à Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, tem se dedicado às demandas existentes para as plantas medicinais e fitoterápicos, para a efetiva consolidação dessas políticas no serviço de saúde pública.

Em novembro de 2011, a ANVISA, por meio da Farmacopeia Brasileira, lançou o **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira** (Resolução RDC nº 60 de 10 de novembro de 2011), voltado principalmente às práticas de manipulação e dispensação de fitoterápicos, contribuindo com os Serviços de Fitoterapia e Farmácias Vivas existentes em todo o país. Sem dúvida que os objetivos esperados foram alcançados com essa primeira edição, e este fato levou ao amadurecimento das discussões em torno do processo de registro de fitoterápicos no Brasil, o que culminou com a publicação pela ANVISA da Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, sendo criada a classe de Produto Tradicional Fitoterápico, tendo como base para sua notificação o **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**.

Quando se fala de práticas em fitoterapia no Brasil, sem dúvida que se pode deparar com a existência de lacunas que comprometem o real modo racional dessa terapêutica. Assim sendo, na tentativa de diminuir essas lacunas e contribuir com a fitoterapia racional, aqui se apresenta o Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (MFFB). Um documento para consulta rápida por profissionais prescritores.

Este MFFB visa orientar a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos e, para isso, as monografias apresentadas contém conteúdos baseados em evidências científicas que poderão ajudar na conduta terapêutica do profissional prescritor. Portanto, mais um passo que se dá por meio da Farmacopeia Brasileira e do órgão regulador, que é a ANVISA, em prol da saúde pública no Brasil.

José Carlos Tavares Carvalho

*Coordenador do Comitê Técnico Temático de Apoio à Política
Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*

COMISSÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

CONSELHO DELIBERATIVO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA - CDFB

PRESIDENTE

NORBERTO RECH

VICE-PRESIDENTE

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

MEMBROS

ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO

Universidade Federal de Sergipe - UFS

PATRÍCIA FERRARI ANDREOTTI

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

MARCELO VOGLER DE MORAES

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

CLÉVIA FERREIRA DUARTE GARROTE

Universidade Federal de Goiás - UFG

EDUARDO CHAVES LEAL

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/FIOCRUZ

ELAINE BORTOLETI DE ARAÚJO

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)

ELFRIDES EVA SCHERMAN SCHAPOVAL

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES

Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

JOSÉ LUIS MIRANDA MALDONADO

Conselho Federal de Farmácia - CFF

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO
Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

JOSÉ MIGUEL DO NASCIMENTO JUNIOR
Ministério da Saúde - MS

LAIS SANTANA DANTAS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

LAURO DOMINGOS MORETTO
Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo - Sindusfarma

LEANDRO MACHADO ROCHA
Universidade Federal Fluminense - UFF

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

NORBERTO RECH
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

ONÉSIMO ÁZARA PEREIRA
Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos - ABIQUIFI

THIAGO DE MELLO MORAES
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação – MCTI

VARLEY DIAS SOUSA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

VLADI OLGA CONSIGLIERI
Universidade de São Paulo - USP

COORDENAÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

VARLEY DIAS SOUSA - Coordenador

Especialistas em Regulação e Vigilância Sanitária

ELIZABETE REGINA VIANA FREITAS

FERNANDA SMIDT LARA RESENDE

RAQUEL LIMA E SILVA

RIVIANE MATOS GONÇALVES

Técnica em Regulação e Vigilância Sanitária

RAQUEL PEREIRA GUIMARÃES

COMITÊ TÉCNICO TEMÁTICO

APOIO À POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO - Coordenador

Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

ANA CECÍLIA BEZERRA CARVALHO

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

ANA CLÁUDIA FERNANDES AMARAL

Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

ANA MARIA SOARES PEREIRA

Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

BERTA MARIA HEINZMANN

Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

CLARISSA GIESEL HELDWEIN

Ministério da Saúde - MS

ELFRIEDE MARIANNE BACCHI

Universidade de São Paulo - USP

EMÍDIO VASCONCELOS LEITÃO DA CUNHA

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

JULIANA PICCIN MONACO (Ad hoc)

Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

LUIZ ANTONIO BATISTA DA COSTA

Centro de Excelência em Saúde Integral do Paraná - CESIP

NILTON LUZ NETTO JÚNIOR

Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal

WAGNER LUIZ RAMOS BARBOSA (Ad hoc)

Universidade Federal do Pará - UFPA

COMITÊ TÉCNICO TEMÁTICO

NORMATIZAÇÃO DE TEXTOS E IDENTIDADE VISUAL

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA - Coordenador

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

FERNANDO HENRIQUE ANDRADE NOGUEIRA

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

GISELE RODRIGUES DA SILVA

Universidade Federal de São João Del-Rei - UFSR

LAÍS SANTANA DANTAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

PAULA CRISTINA REZENDE ENÉAS

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

COLABORADORES NO MEMENTO FITOTERÁPICO

CAIO PINHO FERNANDES

Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

DANILO HYACIENTH

Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

FERNANDA BORGES DE ALMEIDA

Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

JONATAS DUARTE LOBATO

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

GENERALIDADES

Todos os insumos empregados na elaboração de fitoterápicos relacionados nesse memento devem, obrigatoriamente, cumprir com as especificações de qualidade, descritas na edição vigente da Farmacopeia Brasileira.

TÍTULO

O título completo desse compêndio da Farmacopeia Brasileira é “Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira”. Pode ser denominado MFFB.

COMPOSIÇÃO DA MONOGRAFIA DO MEMENTO FITOTERÁPICO

Título da monografia

O título da monografia foi padronizado pela nomenclatura botânica da planta medicinal, considerando que podem haver sinonímias botânicas e diferenças nos nomes populares de região para região do país.

Identificação

Família

Nesse item pode ser conhecida a família da planta medicinal conforme sua classificação botânica. Em algumas plantas medicinais, só o conhecimento de sua família já possibilita a previsão de possíveis efeitos farmacológicos ou mesmo tóxicos daquela espécie.

Nomenclatura popular

As plantas medicinais são conhecidas, na maioria das vezes, por diferentes nomes populares. Quando a planta possui uso mundial, ainda possui nomes populares diferentes nos diversos países em que é utilizada. Assim, foram informados neste Memento os nomes populares mais comuns para as espécies monografadas.

Parte utilizada/órgão vegetal

Numa planta medicinal, conhecer apenas o nome da planta não é suficiente para sua correta utilização. É necessário conhecer também a parte da planta utilizada e a forma correta de seu uso. Diferentes partes de plantas, por exemplo, raiz e folha, podem apresentar propriedades terapêuticas completamente diferentes. Nesse item da monografia é informada a parte correta de cada planta medicinal a ser utilizada.

Indicações terapêuticas

Esse é o item do memento em que são descritas as indicações para a planta medicinal monografada, nos derivados vegetais e formas farmacêuticas citadas na monografia.

A avaliação da indicação terapêutica seguiu as normas em vigor na ANVISA para fitoterápicos (Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 e Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014), podendo ser por meio de estudos não-clínicos e clínicos, ou por tempo de uso seguro.

São as indicações previstas nesse item que são recomendadas aos profissionais habilitados a prescrever fitoterápicos.

Contraindicações

São descritas nesse item as restrições de uso da planta medicinal nas formas farmacêuticas previstas na monografia.

Precauções de uso

Nessa parte da monografia são descritas as precauções de uso conhecidas. Precauções não descritas quanto ao uso da planta medicinal na forma indicada no memento podem existir se for utilizada outra parte da planta, ou em outras formas farmacêuticas.

Efeitos adversos

São descritos nesse item efeitos adversos possíveis ou já descritos na literatura técnico-científica com a planta medicinal nas formas farmacêuticas previstas na monografia. Outros eventos adversos não descritos podem ocorrer caso a planta medicinal seja utilizada de forma diferente do previsto nesse Memento.

Interações medicamentosas

Nesse item serão informados, caso existam, informações sobre interações medicamentosas, descritas ou potenciais com a planta medicinal na forma descrita na monografia.

Formas farmacêuticas

Nesse item de cada monografia estão descritas as formas farmacêuticas para utilização da parte da planta medicinal monografada, sendo recomendada aos profissionais prescritores de fitoterápicos.

A leitura do Memento deve ser acompanhada do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, que orienta sobre a produção das formas farmacêuticas.

Vias de administração e posologia (dose e intervalo)

Nesse item da monografia é informada a melhor forma de utilização do fitoterápico descrito nesse memento. Relatam-se aqui dados descritos na literatura técnico-científica, que servirão para orientar o profissional prescritor.

Tempo de utilização

Nesse item da monografia está descrito o tempo orientado para a utilização do fitoterápico, que foi baseado, na literatura técnico-científica existente.

Superdosagem

Nesse item está informado o procedimento adotado no caso do uso excessivo do fitoterápico.

Prescrição

Nesse item destaca-se a necessidade de prescrição médica ou não.

Principais classes químicas

Nesse item da monografia são informados os principais componentes químicos, sejam esses, classes de substâncias ou substâncias específicas já identificadas na planta medicinal monografada. Algumas dessas substâncias podem ser utilizadas no controle qualitativo e quantitativo dos fitoterápicos. Os produtores de fitoterápicos devem seguir, sempre que existentes, as monografias de controle de qualidade específica para cada planta medicinal da Farmacopeia Brasileira, ou dos outros compêndios internacionais reconhecidos no Brasil.

Informações sobre segurança e eficácia

Nesse item da monografia são descritos estudos realizados com derivados da planta medicinal monografada, incluindo ensaios não-clínicos (farmacológicos e toxicológicos); e ensaios clínicos (farmacológicos e toxicológicos) das plantas medicinais ou de suas preparações farmacêuticas.

Na literatura científica é possível encontrar, estudos de diferentes preparações das espécies vegetais, para ações farmacológicas ou indicações terapêuticas diversas, constituindo uma gama de estudos publicados sobre a mesma planta medicinal. Nesse Memento foram enfatizados os estudos relacionados com a indicação terapêutica avaliada para o derivado da planta medicinal monografada.

Referências

No fim de cada monografia são informadas as referências técnico-científicas que embasaram as informações inseridas.

Em todas as monografias, quando não se encontrou determinada informação na literatura técnico-científica, é informada a frase: *“não foram encontrados dados descritos na literatura consultada”*.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

[³⁵S]-GTPyS – ensaio para quantificar o nível de ativação de proteína G

[³H]-CGP 54626 – Antagonista seletivo de receptor GABA-B

AINES - anti-inflamatórios não esteroidais

AMES - teste para avaliação do potencial mutagênico de compostos

AMPc – adenosina monofosfatada cíclica

APGAR - Escala ou Índice de Apgar é um teste que consiste na avaliação de cinco sinais objetivos do recém-nascido no primeiro, no quinto e no décimo minuto após o nascimento, atribuindo-se a cada um dos sinais uma pontuação de 0 a 10, sendo utilizado para avaliar as condições dos recém-nascidos.

Chorono Care™ - extrato hidroetanólico padronizado da casca da semente de *G. max*.

CoA redutase – coenzima A redutase

COMT – enzima catecol-orto-metiltransferase

COX – cicloxigenase

CYP, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6 - sistema enzimático citocromo P-450

DHT - dihidrotestosterona

DL₅₀ – dose letal 50

DNA – ácido desoxirribonucleico

DSM III-R - *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

EADE - extrato seco padronizado de *Equisetum arvense*

ECG - eletrocardiograma

EEG - eletroencefalograma

EGb 761 - extrato padronizado de *Ginkgo biloba*

GABA – ácido gama-aminobutirico

GGT – enzima γ-glutamil transferase

HDL - lipoproteína de alta densidade

HeLa - células de carcinoma cervical humano

HMG-CoA - hidroximetilglutaril-CoA

HMG-CoA redutase – enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

HPB - hiperplasia prostática benigna

IC₅₀ – concentração inibitória 50

LDL – lipoproteína de baixa densidade

MAO – enzima monoaminoxidase

MCF-7 – linhagem de células de câncer de mama, isolada em 1970 de mulheres caucasianas de 69 anos de idade.

mRNA – ácido ribonucleico mensageiro

MTT - Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio

PgP - Fosfoglicolato fosfatase

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TPA - acetato de tetradecanoil forbol

TRH - Terapia de Reposição Hormonal

V79-HGPRT - teste de mutação genética em células de mamífero V79

VAS - Escala Analógica Visual (Visual Analogue Scale - VAS)

WS 1490 – extrato padronizado de *P. methysticum*

MONOGRAFIAS

Actaea racemosa L.

IDENTIFICAÇÃO

Família

Ranunculaceae.⁽¹⁾

Sinonímia: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

Nomenclatura popular

Cimicifuga.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Raiz ou rizoma.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Alívio dos sintomas do climatério, como rubor, fogaços, transpiração excessiva, palpitações, alterações do humor, ansiedade e depressão.⁽²⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do fitoterápico.

Pacientes portadoras de insuficiência hepática.⁽³⁾ Esse fitoterápico é contraindicado durante a gravidez.^(11,15)

PRECAUÇÕES DE USO

Pacientes devem ser alertadas quanto ao aparecimento e sintomas sugestivos de insuficiência hepática, tais como astenia, inapetência, icterícia cutânea ou de escleróticas, epigastralgia severa acompanhada de náusea e vômito ou urina com coloração escura.⁽¹⁵⁾ Nesses casos, deve-se suspender o uso.

É necessária precaução em pacientes alérgicos à aspirina ou outros salicilatos.⁽¹⁵⁾ Em associação à terapia de reposição hormonal, deve manter-se avaliação médica a cada seis meses.^(4,15)

EFEITOS ADVERSOS

Pode causar desconforto gastrointestinal, erupção cutânea,^(12,13) cefaleia e tontura.^(4,15)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer antagonização do efeito imunossupressor promovido pela ciclosporina e azatioprina, ou seja, uma imunestimulação podendo levar à rejeição em pacientes transplantadas que fazem uso desse fitoterápico.⁽⁵⁾ Pode ocorrer interação com a atorvastatina.⁽¹⁵⁾ Deve ser utilizada com cautela se associado a outros agentes hipotensores, como betabloqueadores (metoprolol ou propanolol) e bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem ou verapamil).^(6,15) Pode ocorrer interação com analgésicos e anestésicos e efeitos aditivos com agentes gastrointestinais.⁽¹⁵⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo a droga vegetal, extrato seco etanólico ou isopropílico.⁽⁹⁾ Armazenar ao abrigo da luz em local fechado.⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: 6 mg extrato seco (extrato etanólico).⁽¹⁰⁾ 40-200 mg de rizomas secos de cimicifuga diariamente divididos em doses ou 0,4-2 mL da tintura (1:10) em etanol a 60%, diariamente. A raiz em pó ou o chá 1-2 g, três vezes por dia.⁽¹⁵⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não deve ser utilizada por mais de 6 meses.⁽¹⁴⁾ O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhado pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Pode causar vertigem, cefaleia, náusea, vômito, hipotensão arterial, distúrbios visuais e circulatórios.⁽⁷⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Triterpenos (cimifugosídeo, 26-deoxiacteína, acteína e cimigenol), alcaloides, taninos e ácidos fenólicos.^(2,3)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

O extrato isopropílico dos rizomas de cimicífuga inibiu o crescimento de células de câncer de mama (linhagem 435), quando testado em concentrações superiores a 2,5 mg/mL. Resultados similares foram observados para a linhagem celular MCF-7, quando tratada com o extrato isopropílico de rizomas a 40%, nas doses de 1 µg/mL a 100 mg/mL, sendo observada inibição dose-dependente sobre a proliferação celular. Os constituintes da fração clorofórmica obtida do extrato metanólico de rizomas se ligaram a receptores estrogênicos *in vitro*. Ratas ooforectomizadas foram tratadas por via intraperitoneal durante cinco dias com formononetina (equivalente a 10 mg) e extrato diclorometânico dos rizomas (equivalente a 108 mg), sendo observado que apenas o extrato reduziu as concentrações séricas de hormônio luteinizante. A administração intraperitoneal de extrato clorofórmico (140 mg), extrato etanólico 60% (0,3 mL) ou extrato diclorometânico (27 mg) reduziu os níveis séricos de hormônio luteinizante em ratas ooforectomizadas após 3–3,5 dias de tratamento. Não houve alteração nos níveis de hormônio folículo-estimulante e prolactina. A administração intragástrica de extrato etanólico de rizomas 95% (dose diária, 0,05 mL/animal) não exerceu efeito sobre as funções genitais de camundongos fêmeas. Estudos sugerem que a fração diclorometânica pode atuar como modulador seletivo de receptores estrogênicos. A injeção subcutânea do extrato etanólico (100 mg/kg) reduziu o edema de pata induzido em ratos.⁽²⁾

Experimentos *in vivo* provaram que as substâncias dos extratos de *A. racemosa* (AR) não se ligam aos receptores de estrogênio. Esses extratos não exercem qualquer efeito estrogênico no útero e na glândula mamária, conforme mostrado em experiências em ratas ovariectomizadas.⁽¹⁶⁾

Toxicológicos

O extrato isopropílico a 40% não apresentou efeitos mutagênicos no ensaio de microsoma em salmonela. A administração intragástrica diária de *A. racemosa* (doses superiores a 2 g/kg) em ratas prenhas (dias 7–17 da gestação), não produziu efeito teratogênico.⁽²⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Há vários estudos comparando a eficácia do extrato de *A. racemosa* com a terapia com estrogênios

conjugados e placebo, no alívio dos sintomas físicos e psíquicos relacionados ao climatério. Um estudo duplo-cego foi realizado para comprovar a melhora dos sintomas do climatério em mulheres tratadas com extrato de *A. racemosa* (dose correspondente a 40 mg droga vegetal/dia) por 12 semanas, comparado ao tratamento com estrogênios conjugados e placebo. A redução na frequência e intensidade dos sintomas foi semelhante para extrato de *A. racemosa* e estrogênios conjugados, ambos foram significativamente melhores que o placebo.⁽⁸⁾

Experimentos provaram que as substâncias dos extratos de *A. racemosa* (AR) não se ligam aos receptores de estrogênio em mulheres na pós-menopausa. Estudos em mulheres com queixas climatéricas indicaram que substâncias com atividades *like* neurotransmissores afetam benéficamente os sintomas da pós-menopausa, tais como as ondas de calor. Algumas destas substâncias, tais como os triterpenos tipo acteina com atividade GABAérgica e análogo da serotonina, estão presentes, e foram identificados nos extratos de AR.⁽¹⁶⁾

Toxicológicos

A metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados, duplo cego com mulheres na perimenopausa e pós-menopausa (N=1117), utilizando o extrato isopropanólico de cimicífuga em doses de 40-128 mg por 3 a 6 meses não relatou danos significativos no fígado por meio das análises das enzimas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.^(17, 18)

Estudo clínico longitudinal prospectivo com 87 mulheres na pós-menopausa que receberam 40 mg de um extrato seco de *Acataea racemosa* para tratar os sintomas da menopausa durante 12 meses não relatou alterações nos testes de função hepática ou perfusão hepática.⁽¹⁹⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: < <http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Actaea+racemosa&commonname=>>. Acesso em: 06 maio 2016.
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p 55-65, 2004.
- (3) EMA. European Medicines Agency. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100981.pdf >. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (4) BLUMENTHAL, M. **The complete German Commission E monographs** – therapeutic guide to herbal medicines. Boston, MA, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.
- (5) KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>>. Acesso em: 9 out. 2006.
- (6) MOSBY'S Drug Consult. St. Louis: Mosby, 2005. Disponível em: <<http://www3.us.elsevierhealth.com/DrugConsult/newind2005.html>>. Acesso em: 23 fev. 2015
- (7) BLASCHEK, W.; EBEL, S.; HACKENTHAL, E.; HOLZGRABE, U.; KELLER, K.; REICHLING, J.; SCHULZ, V. (Ed.). **Hagers Enzyklopädie der Drogen und Arzneistoffe [Hagers enciclopédia de Drogas e Medicamentos]**. 6., neu bearbeitete und ergänzte Auflage [6. ed. revista e ampliada], Band 4 [v. 4], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart. p. 644-661, 2007.
- (8) WUTTKE, W.; SEIDLOVA-WUTTKE, W. D.; GORKOW, C. The *Cimicifuga racemosa* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens and placebo in a double-blind controlled study – Clinical results and additional pharmacological data. **Maturitas**, v. 33, p. 1-11, 2003.
- (9) BEUSCHER, N. *Cimicifuga racemosa* L. - black cohosh. **Zeitschrift für Phytotherapie. Revista de Fitoterapia**, v. 16, p. 301-310, 1995.
- (10) WICHTL, M. (Ed.). **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**, Third Edition, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany, 2004.
- (11) DUGOUA JJ, SEELY D, PERRI D, KOREN G, MILLS E. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. **Can J Clin Pharmacol**, v. 13, n. 3, p. e257–e261, 2006.
- (12) JASSIM, GA. Strategies for managing hot flashes. **J Fam. Pract**, n. 60, v. 6, p. 333–339, 2011.
- (13) HUNTLEY A, ERNST E. A systematic review of the safety of black cohosh. **Menopause**, v. 10, n. 1, p. 58–64, 2003.
- (14) SOWMYA, G., VARATHARAJU, G., BALASARAVANAN, T., THANGAVELU, K., & SHARMILA, G. (2016). *In vivo, in vitro* and in silico anti-dysmenorrhea studies of a. *Bracteolata* lam. Leaf extract and its molecular docking. **World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 1843 – 1856, 2016.
- (15) ULBRICHT C, WINDSOR RC. An Evidence-Based Systematic Review of Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*) by the Natural Standard Research Collaboration **J Diet Suppl**, p. 1-94, 2014.
- (16) WUTTKE, W, SEIDLOVÁ-WUTTKE, D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. **Clinical Phytoscience**, p. 1–12, 2015.
- (17) NASER B, SCHNITKER J, MINKIN MJ, DE ARRIBA SG, NOLTE KU, OSMERS R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. **Menopause**, v. 18, n. 4, p. 366–375, 2011.
- (18) SHOU C, LI J, LIU Z. Complementary and alternative medicine in the treatment of menopausal symptoms. **Chin J Integr Med**, v. 17, n. 12, p. 883–888, 2011.
- (19) NASR A, NAFEH H. Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. **Fertil Steril**, v. 92, n. 5, p. 1780–1782, 2009.

Aesculus hippocastanum L.

IDENTIFICAÇÃO

Família

Sapindaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Castanha-da-índia.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Semente.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Para o tratamento da insuficiência venosa e fragilidade capilar.^(3,4,5)

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico não devem fazer uso do produto. Esse fitoterápico é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade a escina ou a extratos de *A. hippocastanum* e pacientes com insuficiência renal ou hepática.⁽⁶⁾ Há indícios de que a absorção de escina seja maior em crianças, predispondo-as a maior toxicidade.⁽⁷⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Toxicidade renal e hepática foram relatadas com o uso de preparados a base de *A. hippocastanum* em pacientes propensos a esse tipo de distúrbios.⁽⁶⁾

Embora não existam restrições, pacientes idosos só devem utilizar o fitoterápico com orientação médica.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, esse fitoterápico está incluído na categoria de risco C: não foram realizados estudos em animais e em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Esse fitoterápico não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, assim como por crianças e adolescentes.⁽¹⁸⁾

EFEITOS ADVERSOS

Após ingestão do fitoterápico podem ocorrer, em casos isolados, prurido, náuseas e desconforto

gástrico.^(8,9) Raramente podem ocorrer irritação da mucosa gástrica e refluxo.⁽⁷⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Esse fitoterápico não deve ser administrado com anticoagulantes orais, pois pode potencializar seu efeito anticoagulante.⁽⁷⁾ Cerca de 90% de escina ligam-se às proteínas plasmáticas, podendo interferir com a distribuição de outras drogas.^(6,7) Um caso de insuficiência renal foi relatado após administração concomitante de escina e o antibiótico gentamicina.⁽¹⁰⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo extrato etanólico seco padronizado e gel.⁽³⁾

Armazenar ao abrigo da luz e de umidade.⁽³⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: 250 a 312 mg (dividida em duas vezes ao dia) do extrato padronizado contendo 16 a 20% de glicosídeos triterpênicos (equivalente a 100 mg de escina).⁽³⁾

Tópico. Gel para uso tópico contendo 2% de escina.⁽³⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhado pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Se ingerido em altas doses esse fitoterápico pode causar vômitos, diarreia, fraqueza, espasmos musculares, dilatação da pupila, falta de coordenação e distúrbios da visão e da consciência.⁽¹¹⁾

Assim como todos os extratos vegetais ricos em saponinas, podem ocorrer irritação da mucosa gástrica e refluxo. Quando grande quantidade de escina é absorvida através da mucosa gastrointestinal irritada ou lesionada, pode ocorrer hemólise, associada a dano renal.^(12,13)

Em caso de superdosagem, suspender o fitoterápico imediatamente. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático com medidas habituais de apoio e controle das funções vitais.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Cumarinas, flavonoides e saponinas.^(2,3)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA**Ensaio não-clínicos****Farmacológicos**

A administração intravenosa do extrato etanólico 95% das sementes de castanha-da-índia em cobaia (0,2–0,4 mL/kg) provocou redução do eritema induzido por histamina. Foi observado que o extrato etanólico 30% por via oral, produziu efeito protetor em ratos, nos ensaios de edema de pata e artrite induzida por carragenina. Após a administração intraperitoneal da fração contendo saponinas isoladas do extrato das sementes da castanha-da-índia produziu atividades analgésica, anti-inflamatória e antipirética *in vivo*. Além disso, essa fração foi capaz de inibir a enzima prostaglandina sintetase *in vitro*. Ensaio realizado em ratos indicou que a administração intravenosa de escina (0,5–120 mg/kg) inibiu o edema de pata de rato e a formação de granuloma.⁽³⁾

Toxicológicos

Turolla e Nascimento⁽¹⁵⁾ apresentam vários estudos sobre preparações a base de *A. hippocastanum* e relatam que nessas pesquisas houve baixa ou nenhuma toxicidade aguda e crônica, e terato e genotoxicidade, em diferentes espécies animais.

Ensaio clínicos**Farmacológicos**

De 23 estudos realizados em humanos com administração oral do extrato de *Aesculus hippocastanum*, num total de 4.339 pacientes participantes, para comprovação da sua ação sobre as desordens venosas, todos apresentaram resultados positivos com melhora do estado do paciente.⁽⁷⁾

Em estudos de *metanálises* e revisões de alguns ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados verificou-se que o extrato das sementes de *A. hippocastanum* foi eficaz no tratamento da insuficiência venosa crônica.^(16,17)

Toxicológicos

Em estudos com oito espécies do gênero *Aesculus* foram relatados que 3.099 casos analisados de 1985 a 1994, cerca de 50% das exposições ocorreram com crianças entre 0 e 5 anos de idade. Em 77% dos casos (2374) não foram detectados quaisquer efeitos tóxicos; em 11,5% dos casos (356) ocorreram efeitos mínimos a moderados. Nos demais 11,5% (359) dos casos, os efeitos foram classificados como de toxicidade potencialmente desconhecida.⁽¹⁴⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Aesculus+hippocastanum&commonname=>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral: um guia prático para a manipulação de fitoterápicos**. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194p.
- (3) BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. **Herbal Medicine - Expanded Commission E Monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 2000.
- (4) WICHTL, M. **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals – A Handbook for Practice on a Scientific Basis**. 3th ed. Stuttgart, Germany: [Medpharm]. 2004.
- (5) **ESCOP Monographs. European Scientific Cooperative on Phytotherapy**, 1997.
- (6) PITTLER, M. H.; ERNST, E. **Cochrane Database Syst Rev CD 003230**, 2002.
- (7) Micromedex. Disponível em: <www.micromedex.com/>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (8) BISLER, H.; PFEIFER, R.; KLUKEN, N. *et al.* Wirkung von Rosskastaniensamenextrakt auf die transkapillare Filtration bei chronischer venöser Insuffizienz. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**. v. 111, p. 1321-1329, 1986.
- (9) BLUMENTHAL, M. **The American Botanical Council – The ABC Clinical Guide to Herbs**. Austin, TX: American Botanical Council, 2003.
- (10) ARTECHE, A.; VANACLOCHA, B.; GUENECHEA, J. L.; MARTINEZ, R. (Ed.). **Fitoterapia, Vademécum de Prescripción: plantas medicinales**. 3. ed. Barcelona: Masson, 1998.
- (11) SIEBERT, U.; BRACH, M.; SROCZYNSKI, G. *et al.* Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency: a meta-analysis of randomized controlled trials and large observation studies. **International Angiology**, v. 21, p. 305-315. 2002.
- (12) MILLS, S.; BONES, K. **Principles and practice of phytotherapy – modern herbal medicine**. [Edinburgh: Churchill Livingstone], 2000.
- (13) FACHINFORMATION: Essaven (R) 50 Mono, Rosskastaniensamen-Trockenextrakt. [Informações de Prescrição: Essaven (R) 50 Mono, extrato seco semente da castanha da índia]. A Nattermann & Cie GmbH, Koeln, Germany, 1995.
- (14) MILLS, S.; BONES, K. **The essential guide to herbal safety**. [St Louis: Elsevier], 2005.
- (15) TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 42, n. 2, p.289-306, 2006.
- (16) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 137-148, 2004.
- (17) DIEHM, C.; VOLLBRECHT, D.; AMENDT, K.; COMBERG, H. U. Medical edema protection - clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence: a placebo controlled double blind study. **Vasa**, v. 21, p. 188-192, 1992.
- (18) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC). Aesculus hippocastanum L.** Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059105.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2015.

Allium sativum L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Amaryllidaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Alho.^(2,3)**Parte utilizada/órgão vegetal**Bulbos frescos ou secos.^(3,4)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Indicado como coadjuvante no tratamento de bronquite crônica, asma, como expectorante,⁽⁵⁾ e como preventivo de alterações vasculares.^(5,6) Coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia, hipertensão arterial leve a moderada, dos sintomas de gripes e resfriados e auxiliar na prevenção da aterosclerose.^(3,4,5,7,8)

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para grávidas, pacientes com gastrite, úlcera gastroduodenal, hipertireoidismo, distúrbios da coagulação ou em tratamento com anticoagulantes,^(9,10) histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽⁴⁾ Não deve ser usado em pré ou pós-operatórios, devendo ser suspenso pelo menos 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos.^(9,10)

PRECAUÇÕES DE USO

Não usar em casos de hemorragia e tratamento com anticoagulantes e anti-hipertensivos.⁽⁴⁾ Suspender o uso do fitoterápico duas semanas antes de intervenções cirúrgicas. Não usar em pessoas com gastrite, úlcera gastroduodenal, hipotensão arterial e hipoglicemia. Pode potencializar os efeitos antitrombóticos de fármacos anti-inflamatórios.⁽⁵⁾

EFEITOS ADVERSOS

Esse fitoterápico pode causar ardência na cavidade oral e no trato gastrointestinal,⁽⁵⁾ mialgia, fadiga, vertigem,⁽¹¹⁾ sudorese, bem como reações alérgicas e asma.⁽¹²⁾ O uso desse fitoterápico pode causar decréscimo do hematócrito e da viscosidade sanguínea, aumentando o risco de sangramento pós-operatório,⁽¹³⁾ bem como hematoma epidural espontâneo.⁽¹⁴⁾ Efeitos gastrointestinais, tais como

desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia também são possíveis. Odores corporais característicos de alho podem ocorrer com o uso desse fitoterápico.⁽¹⁵⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi descrita interação potencial entre *Allium sativum* e varfarina.^(4,5) Esse fitoterápico não pode ser utilizado em associação com anticoagulantes orais, heparina, agentes trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não-esteroidais, por aumentarem o risco de hemorragias.⁽¹⁶⁾ A associação desse fitoterápico com inibidores da protease pode reduzir as concentrações séricas dessa classe, aumentando o risco de resistência ao antiretroviral e falhas no tratamento.^(17,18) Além disso, pode diminuir a efetividade da clorzoxazona por induzir o seu metabolismo.^(19,20)

FORMAS FARMACÊUTICAS

Tintura, alcoolatura, extrato fluido e cápsulas com o óleo.^(3,4,32)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Tintura (1:5 em álcool 45%): acima de 12 anos tomar 50 a 100 gotas (2,5 a 5 mL) da tintura diluídas em 75 mL de água, duas a três vezes ao dia.⁽³⁾ Óleo: 2-5 mg (dose diária).⁽⁴⁾ Pó seco: 0,4-1,2 g (dose diária).⁽⁴⁾ Alcoolatura e extrato fluido: 1 a 2 mL diluídos em 75 mL de água duas vezes ao dia.^(32,33)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Terpenos, ácidos graxos, organosulfurados, saponinas e fenilpropanoides.⁽⁵⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

O mecanismo, da hipocolesterolemia e da hipolipidemia produzidas pelo extrato de *A. sativum*, envolve a inibição da enzima hepática hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) e o remodelamento das lipoproteínas plasmáticas e das membranas celulares.^(21,22) Em concentrações menores que 0,5 mg/mL, o extrato obtido de *A. sativum* inibe a atividade da HMG-CoA redutase. Entretanto, em maiores concentrações, ocorre a inibição de outras enzimas em estágios mais tardios da biossíntese do colesterol. Esse mecanismo foi constatado *in vitro* devido, principalmente, aos organosulfurados alicina e alhoeno, presentes no alho. A atividade anti-hipertensiva foi demonstrada *in vivo* para *A. sativum*. O mecanismo sugere a diminuição da resistência vascular por relaxamento direto da musculatura lisa devido à hiperpolarização causada pela abertura dos canais de K⁺, o que resulta em vasodilatação também decorrente do fechamento dos canais de cálcio.^(23,24)

Toxicológicos

Atóxico de acordo com os dados descritos na literatura consultada.⁽⁵⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Sobre o efeito do *A. sativum* na pressão arterial, numa metanálise revisou-se um total de 11 estudos randomizados e controlados, utilizando entre 0,60 - 0,90 g/dia de comprimidos do pó seco, com duração média de 12 semanas. Em oito deles utilizaram 415 sujeitos de pesquisa e em três estudos utilizaram sujeitos de pesquisa portadores de hipertensão arterial. Em sete estudos compararam *A. sativum* com placebo, em três deles houve um decréscimo na pressão sistólica, e em quatro estudos houve redução na pressão diastólica. Os resultados proporcionaram evidências para o uso de *A. sativum* na hipertensão arterial.⁽²⁵⁾ Quanto aos efeitos de *A. sativum* sobre os lipídios séricos e lipoproteínas, foram identificadas duas metanálises e sete revisões sistemáticas, em que atribuíram um efeito significativo do alho na redução do colesterol total e LDL em indivíduos com hipercolesterolemia.⁽²⁶⁾

Tal revisão incluiu 39 ensaios clínicos, em que utilizaram o alho como monoterapia, por pelo menos duas semanas. Uma metanálise de 25 estudos randomizados e controlados foi realizada com a dose diária variando entre 600-900 mg em comprimidos com pó seco. A duração média dos estudos foi de 12 semanas. No geral, os sujeitos de pesquisa que receberam *A. sativum* tiveram, em média, redução de 12% na taxa de colesterol total e diminuição de 13% na taxa de triglicerídeos séricos, confirmando a ação hipolipemiante de *A. sativum*.⁽²⁷⁾ Em outra metanálise de estudos controlados chegou-se a conclusões semelhantes quanto aos efeitos de *A. sativum* sobre o colesterol,⁽²⁸⁾ assim como em outra revisão sistemática de oito estudos.⁽²⁹⁾ Dentre esses estudos, em sete usaram como dose diária entre 0,60 - 0,90 g, reduzindo o colesterol sérico e os níveis de triglicerídeos em 5-20%.⁽²⁹⁾ Tratamentos com o pó de *A. sativum*, 300 mg, três vezes ao dia, e benzo-fibrato 200 mg, três vezes ao dia, por 12 semanas, foram igualmente efetivos no tratamento de 98 pacientes com hiperlipidemia primária num estudo multicêntrico e randomizado. Ambos medicamentos causaram redução estatisticamente significativa do colesterol total, na lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos triglicerídeos, além de aumento na lipoproteína de alta densidade (HDL).⁽¹¹⁾ Foi observado aumento da atividade fibrinolítica em pacientes portadores de aterosclerose depois da administração de extrato aquoso, pó e óleos essenciais de *A. sativum*.⁽³⁰⁾ Em estudos clínicos concluíram que o *A. sativum* ativa a fibrinólise endógena e que esse efeito é detectável nas primeiras administrações e se intensifica quando administrado regularmente.⁽³¹⁾ Doses de 600-1200 mg de pó de *A. sativum* diminuíram a viscosidade plasmática e os níveis do hematócrito.⁽²⁹⁾

Toxicológicos

Não há relatos de toxicidade nas doses recomendadas.⁽⁵⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Allium+sativum&commonname=>>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) BRAKO, L.; ROSSMAN, A. Y.; FARR, D. F. **Scientific and Common Names of 7,000 Vascular Plants in the United States**. [St. Paul, MN: APS Press], 1995.
- (3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126p.
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 16-32, 1999.
- (5) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral: Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos**. Anfarmag, 2005.
- (6) RAHMAN, K.; LOWE, G. M. Garlic and Cardiovascular Disease: A Critical Review. **The Journal of Nutrition**, v. 22, p. 736-740, 2006.
- (7) RIED, K.; FRANK, O. R.; STOCKS, N. P. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomised controlled trial. **Maturitas**, v. 67, n. 2, p. 144-50, 2010.
- (8) RIED, K.; FRANK, O. R.; STOCKS, N. P.; FAKLER, P. *et al.* Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **BMC cardiovascular disorders**, v. 8, p. 13, 2008.
- (9) ARTECHE, A.; VANACLOCHA, B.; GUENECHEA, J. L.; MARTINEZ, R. (Ed.). **Fitoterapia, Vademécum de Prescripción: plantas medicinales**. 3. ed. Barcelona: Masson. 1998.
- (10) ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina**. [1. ed. Buenos Aires: Isis Editora], 1998.
- (11) BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal Medicine. Expanded Commission E **monographs**. American Botanical Council, Austin, TX, USA. 2000.
- (12) ASERO, R.; MISTRELLO, G.; RONCAROLO, D.; *et al.* A case of garlic allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 101, n. 3, p. 427-428, 1998.
- (13) JUNG, E. M.; JUNG, F.; MROWIETZ, C.; *et al.* Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over study in apparently healthy subjects. **Arzneimittelforschung [Drug Research]**, v. 41, n. 6, p. 626-630, 1991.
- (14) ROSE, K. D.; CROISSANT, P. D.; PARLIAMENT, C. F.; LEVIN, M. B... Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic consumption: a case report. **Neurosurgery**; v. 26, p. 880-882, 1990.
- (15) BERTHOLD, H. K.; SUDHOP, T.; VON BERGMANN, K. Effect of garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 279, n. 23, p. 1900-1902, 1998.
- (16) **MICROMEDEX**. Disponível em: <<http://www.library.ucsf.edu/db/ucaccessonly.html>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (17) GALLICANO, K.; FOSTER, B.; CHOUDHRI, S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol**, v. 55, n. 2, p. 199-202, 2003.
- (18) PISCITELLI, S. C.; BURSTEIN, A. H.; WELDEN, N. *et al.* The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 2, p. 234-238, 2002.
- (19) GURLEY, B. J.; GARDNER, S. F.; HUBBARD, M. A.; *et al.* Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. **Clin Pharmacol Ther**, v. 72, n. 3, p. 276-287, 2002.
- (20) HOLZGARTNER, H.; SCHMIDT, U.; KUHN, U. Comparison of the efficacy and tolerance of a garlic preparation vs bezafibrate. **Arzneimittel forschung**, v. 42, n. 12, p. 1473-1477, 1992.
- (20) STARGROVE, M. B.; TREASURE, J.; MCKEE, D. L. **Herb, Nutrient and Drug Interactions: Clinical Implications and Therapeutic Strategies**. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2008.
- (21) AL-NUMAIR, K. S. Hypocholesteremic and Antioxidant Effects of Garlic (*Allium sativum* L.) Extract in Rats Fed High Cholesterol Diet. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 8, p. 161-166, 2009
- (22) BROSCHE, T.; PLATT, D. Garlic. **British Medical Journal**, v. 303, p. 785, 1991.
- (23) OZTURK, Y. *et al.* Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. **Journal of ethnopharmacology**, v. 44, p. 109-116, 1994.
- (24) SIEGEL, G. *et al.* **Potassium channel activation in vascular smooth muscle**. In: FRANK, G. B. (ed.). Excitation - contraction coupling skeletal, cardiac and smooth muscle. New York: Plenum Press, p. 53-72, 1992.
- (25) NEIL, H. A.; SILAGY, C. A. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. **Journal of hypertension**, v. 12, p. 463-468, 1994.

- (26) RIED, K.; TOBEN, C.; FAKLER, P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 71, n.5, p. 282-299, 2013.
- (27) NEIL, H. A.; SILAGY, C. A. Garlic as a lipid lowering agent: a meta-analysis. **Journal of The Royal College of Physicians of London**, v. 28, p. 39-45, 1994.
- (28) NEIL, H. A.; SILAGY, C. A. Garlic: its cardioprotectant properties. **Current opinions in lipidology**, v. 5, p. 6-10, 1994.
- (29) WARSHAFSKY, S.; KARNER, R. S.; SIVAK, S. L. Effect of garlic on total serum cholesterol. A metaanalysis. **Annals of internal medicine**, v. 119, p. 599-605, 1993.
- (30) HARENBERG, J.; GIESE, C.; ZIMMERMANN, R. Effects of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation, and serum cholesterol levels in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 74, p. 247-249, 1988.
- (31) KOCH, H. P.; LAWSON, L. D. **Garlic, the science and therapeutic application of *Allium sativum* L. and related species**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
- (32) PEREIRA, A. M. S.; BERTONI, B. W.; SILVA, C. C. M.; FERRO, D.; CARMONA F.; CESTARI, I. M.; BARBOSA, M. G. H. **Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza**. 1. ed. Uberaba: Bertolucci, 2014. v. 1. 406p.
- (33) CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Ribeirão Preto, Brasil: Tecmedd Editora, 2004.

Aloe vera (L.) Burm.f.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Xanthorrhoeaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Babosa, aloe.^(2,3,4)**Parte utilizada/órgão vegetal**Gel incolor mucilaginoso de folhas frescas.⁽⁴⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Queimaduras de primeiro e segundo grau, e como cicatrizante.^(5,6)**CONTRAINDICAÇÕES**É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes do fitoterápico e, em casos de alergia conhecida às plantas da família Xanthorrhoeaceae.⁽⁵⁾**PRECAUÇÕES DE USO**Orientar a não utilização do produto se apresentar alteração da coloração.⁽⁵⁾**EFEITOS ADVERSOS**Foram relatados alguns casos de dermatite de contato que podem estar associados à presença de constituintes antraquinônicos, comumente encontrados na parte externa da folha que não deve ser utilizada nas preparações farmacêuticas.⁽⁵⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

FORMAS FARMACÊUTICASGel hidrofílico e pomada.⁽⁵⁾**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)**Tópica. Aplicar na área afetada uma a três vezes ao dia.⁽⁶⁾**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente em observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASMistura complexa de polissacarídeos (pectinas, hemicelulose, glucomano, acemano e derivados de manose). Contém também triterpenos (exemplo, lupeol) e esteroides (campesterol e β -sitosterol).⁽⁵⁾**INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA****Ensaio não-clínicos****Farmacológicos**Em estudos *in vivo* concluíram que o gel de aloe promove a cicatrização por estimulação direta de macrófagos e fibroblastos. Essa atividade possivelmente é modulada por polissacarídeos, predominantemente constituído por manose. Um carboidrato complexo isolado de aloe acelerou a cicatrização e reduziu reações na pele induzidas por radiação. O possível mecanismo dessa atividade envolve primeiro a ativação de macrófagos, que estimulam a liberação de citocinas fibrogênicas. Posteriormente, pode haver ligação direta de fatores de crescimento ao carboidrato, prolongando a estimulação do tecido de granulação. Os efeitos terapêuticos do gel de aloe incluem prevenção da isquemia dérmica progressiva causada por queimaduras; ulcerações causadas pelo frio; queimadura elétrica e abuso de drogas por via intra-arterial. Em estudos *in vivo* concluíram que o gel de aloe atua como inibidor da síntese de tromboxano A₂, um mediador do dano tecidual progressivo. O gel fresco de aloe reduziu significativamente a inflamação aguda em ratos, não sendo observado nenhum efeito sobre a inflamação crônica. Possíveis mecanismos de ação

anti-inflamatória do gel de aloe incluem ação sobre a bradiquinase e inibição de tromboxano B₂ e prostaglandina F₂. Esteroides existentes no gel de aloe, incluindo lupeol, podem contribuir para a ação anti-inflamatória.⁽⁵⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

Ensaio clínico

Farmacológicos

Em estudo duplo-cego randomizado concluiu-se que uma formulação contendo gel de aloe combinado com tretinoína foi significativamente mais efetiva do que tratamentos com creme contendo tretinoína e placebo, no tratamento de acne.⁽⁷⁾

O gel fresco de aloe tem sido utilizado para o tratamento de queimaduras induzidas por radiação. Um creme contendo aloe acelerou a cicatrização de úlceras causadas por radiação, entretanto, o gel fresco foi mais efetivo. Em ensaio clínico placebo-controlado com 27 pacientes com queimaduras concluiu-se que o grupo tratado com gel de aloe apresentou cicatrização mais rápida do que o grupo tratado com gaze vaselinada. Em investigações clínicas concluiu-se que o gel de aloe acelera os processos de cicatrização.⁽⁵⁾

Estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, com pacientes submetidos a hemorroidectomia aberta, que fizeram uso do creme contendo *A. vera* apresentaram menor grau de dor pós-operatória, cicatrização superior e menor consumo de analgésicos quando comparado com o grupo placebo.⁽⁸⁾

Um creme contendo *A. vera* a 0,5% foi avaliado em comparação com sulfadiazina de prata a 1% no tratamento de queimaduras, em trinta pacientes que apresentavam queimadura de segundo grau. O creme contendo *A. vera* mostrou-se superior quanto ao processo de cicatrização e reepitelização da pele ocorrendo em menos de 16 dias, enquanto que o tratamento com o creme de sulfadiazina de prata o processo de cicatrização foi em média de 19 dias.⁽⁹⁾

Toxicológicos

Encontram-se relatos de ocorrência de dermatite de contato e sensação de queimação, em decorrência do uso tópico de gel de *A. vera*. Possivelmente, essas reações devem-se à presença de resíduos de antraquinonas no gel utilizado.^(5,10)

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Aloe+vera&commonname=>>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; ASSIS, M. A.; AVELAR, K. E. S. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v. 14, p.537-547, 2012.
- (3) ZUCCHI, M. R.; OLIVEIRA JÚNIOR, V. F.; GUSSONI, M. A.; SILVA, M. B.; SILVA, F. C.; MARQUES, N. E. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Ipameri – GO. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v.15, p. 273-279. 2013.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA, v. 2, 2010.
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 43-49, 1999.
- (6) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011, 126p.
- (7) HAJHEYDARI, Z.; SAEEDI, M.; MORTEZASEMNANI, K.; SOLTANI, A. Effect of *Aloe vera* topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. **Journal of Dermatological Treatment**. v. 25, p. 123-129, 2014.
- (8) ESHGHI, F. *et al.* Effects of *Aloe vera* cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 16, n. 6, p. 647-50, 2010.
- (9) KHORASANI, G. *et al.* Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. **Surgery Today**, v. 39, n. 7, p. 587-591, 2009.
- (10) HORGAN, D.J. Widespread dermatitis after topical treatment of chronic leg ulcers and stasis dermatitis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 138, n.4, p. 336-38, 1988.

Calendula officinalis L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Asteraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Calêndula.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Flores.⁽³⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Uso externo como anti-inflamatório, cicatrizante e antisséptico.⁽⁴⁾Para o tratamento de lesões da pele e mucosas, promovendo a cicatrização e modulando os possíveis focos inflamatórios.^(5,6)**CONTRAINDICAÇÕES**Contraindicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade ou alergia aos componentes do fitoterápico ou a outras plantas da família Asteraceae.⁽⁷⁾ Não deve ser administrado durante a gravidez, lactação ou para crianças sem supervisão médica.⁽⁸⁾**PRECAUÇÕES DE USO**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

EFEITOS ADVERSOSReações alérgicas e sensibilização da pele foram relatadas. Efeitos espermicida, antifertilizante e uterotônico também foram relatados.⁽⁷⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

FORMAS FARMACÊUTICASInfusão: 1 a 2 g em 150 mL de água.⁽⁴⁾Tintura: 1:10 em álcool 70% ou 1:5 em álcool 90%.^(4,8,9)Extrato fluido: 1:1 em álcool 40%.⁽⁹⁾Gel: com extrato glicólico a 10%.⁽⁸⁾Creme: com extrato glicólico a 10%.⁽⁸⁾Pomada (base de lanovaselina) a 10% com extrato hidroalcoólico (tintura 1:5).⁽³⁴⁾**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)***Tópica*Infusão: aplicar três vezes ao dia com auxílio de algodão ou sob a forma de bochechos ou gargarejos.⁽²⁸⁾Tintura: realizar bochechos ou gargarejos com 25 mL de tintura diluída em 100 mL de água.⁽²⁸⁾Gel: aplicar na área afetada três vezes ao dia a formulação contendo 10% da tintura.⁽²⁸⁾Creme ou pomada: aplicar na área afetada três vezes ao dia nos casos de eczemas ou uma vez ao dia nos casos de feridas a formulação contendo 10% do extrato glicólico.^(28, 34)**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**

O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem para o uso externo. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas ou por outra via, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASÓleo essencial, carotenoides, triterpenos, esteroides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas.^(4-7,10-14)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Foram demonstradas ações antimicrobiana,⁽¹⁵⁾ anti-inflamatória,^(16,17) cicatrizante e sobre mucosite oral.^(18,19)

Extratos de *Calendula officinalis* são capazes de aumentar a revascularização,⁽²⁰⁾ efeito que pode contribuir para a atividade cicatrizante atribuída à espécie. O número de microvasos observados em membranas corioalantóica de galinha tratadas com extrato aquoso a 3% das flores de *C. officinalis* foi significativamente maior do que nas membranas tratadas com o controle ($20,3 \pm 2,9$ versus $3,8 \pm 0,2$ respectivamente, $p < 0,0001$). Esse efeito foi associado à deposição de ácido hialurônico, observada nas membranas tratadas, mas não nas membranas controle.

Ainda, constituintes isolados do extrato aquoso de *C. officinalis*, como polissacarídeos, aumentam a fagocitose em granulócitos humanos *in vitro* e *in vivo* em camundongos (via intraperitoneal 10 mg/kg).^(21,22)

O extrato hidroalcoólico das flores de *C. officinalis*, incorporado em base gel (a 5 ou 10%), foi testado em modelo de mucosite da cavidade oral em hamsters. Os grupos tratados com o gel (5 e 10%), administrado topicamente diariamente após o 12º dia, foram capazes de reduzir os escores da mucosite comparados ao grupo controle. Esses escores estavam associados à completa epiteliação e a presença de tecido conectivo normal no grupo tratado com gel a 10%.

Em um estudo com coelhos machos,⁽²³⁾ um creme a base de tintura de *C. officinalis* a 5% administrado por via tópica diariamente, foi capaz de aumentar o número de fibroblastos nas feridas cirúrgicas induzidas na região cervical dorsal dos animais em relação ao grupo controle. Uma pomada com base de vaselina formulada com extrato etanólico de *C. officinalis* também foi capaz de acelerar o processo de cicatrização em feridas cirúrgicas de cães.⁽²⁴⁾

Em um estudo que avaliou o efeito combinado da terapia com ultrassom e aplicação tópica de gel a base de *C. officinalis* em lesões musculares feitas cirurgicamente em ratos, foram descritos efeitos cicatrizante e anti-inflamatório quando da aplicação combinada do gel e terapia com ultrassom comparado apenas ao ultrassom isoladamente.⁽²⁵⁾

O efeito anti-inflamatório da espécie tem sido atribuído à presença de ésteres de álcoois triterpênicos, como o palmitato e miristato de faradiol e a glicosídeos triterpênicos. No estudo envolvendo a ação de ésteres de faradiol em modelo de inflamação induzido por ésteres de forbol em orelha de

camundongos,⁽¹⁶⁾ os percentuais de inibição do edema encontrados foram de 55, 46, 45, 49 e 73% para a mistura de monoésteres de faradiol, 3-miristato de faradiol, 3-palmitato de faradiol, Ψ -taraxasterol, e faradiol, respectivamente. A atividade de vários glicosídeos triterpênicos isolados de *C. officinalis* sobre a inflamação induzida por acetato de tetradecanoil forbol (TPA) em orelha de camundongos também foi estudada.⁽¹⁷⁾ Nove glicosídeos triterpênicos foram capazes de inibir a inflamação induzida por TPA em orelha de camundongo com valores de inibição médios (DI50) variando entre 0,05 a 0,2 mg/orelha. A atividade anti-inflamatória relatada para os extratos das flores de *C. officinalis* está relacionada à sua ação cicatrizante, já que em muitos casos o processo inflamatório normal que acompanha a cicatrização e que leva à formação do tecido de granulação pode estar exacerbado.⁽¹⁷⁾

Toxicológicos

Não foi observado efeito espermicida induzido por extrato de calêndula sobre espermatozoides humanos.⁽²⁶⁾ Baixa toxicidade aguda e subcrônica em ratos.⁽²⁷⁾ Foi observado aumento nos níveis séricos da ureia, alanina e aminotransferase, após administração de altas doses do extrato, possivelmente devido a sobrecarga renal e hepática.⁽²⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

O uso do infuso de calêndula, quatro vezes ao dia, durante sete dias, na forma de enxaguatório bucal, produziu a cicatrização do tecido lesionado após cirurgia periodontal.⁽²⁸⁾ A utilização de gel oral contendo extrato de flores de calêndula (2%, p/v) reduziu a intensidade da mucosite orofaríngea induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.⁽²⁹⁾ Foi observada atividade antisséptica em pacientes tratados com formulação a base da tintura de calêndula após extração dos terceiros molares.⁽³⁰⁾

Em um estudo aberto, não controlado, trinta pacientes com queimaduras, foram tratados por meio de aplicações de hidrogel contendo 10% de extrato hidroetanólico de *C. officinalis*, três vezes ao dia, por 14 dias. O efeito foi notado pela redução dos sinais de eritema, edema, bolhas, dor e sensibilização ao calor.⁽³¹⁾

Revisão sistemática identificou seis ensaios clínicos envolvendo calêndula e concluiu que cremes a base de extrato de calêndula (2-10%) são úteis na cicatrização de feridas.⁽³²⁾

Em ensaio clínico duplo-cego, randomizado,⁽³³⁾ comparou-se a eficácia, de um creme-gel, gel de aloe (n=32) com uma pomada de calêndula a 1,5% (n=34), em diminuir a severidade e a frequência de dermatite induzida por uso de fralda. A severidade

da dermatite foi reduzida em ambos os grupos ao final do tratamento ($p=0,001$), mas de forma mais pronunciada no grupo tratado com *C. officinalis* ($p = 0,001$). Não houve relato de nenhuma reação adversa aos tratamentos.

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/2709695>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) SILVA, E. J. R.; AGUIAR, F. J. S.; GONÇALVES, E. S.; SOUSA, I. M.V.; DIMECH, G. S.; FRAGA, M. C. C. A.; COELHO, M. C.O. C.; WANDERLEY, A. G. Avaliação do tratamento subcrônico com o extrato hidroalcoólico de *Calendula officinalis* L. sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratas Wistar. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 15, p. 88-93, 2005.
- (3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. v. 2, p. 714, Brasília, DF: **ANVISA**, 2010.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011, 126p.
- (5) BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. (Ed.). **Herbal medicine: expanded Commission E monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 2000.
- (6) ESCOP. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. **Monographs**. 2nd ed. 2003.
- (7) MULEY, B. P.; KHADABADI, S. S.; BANARASE, N. B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 8, p. 455-465, 2009.
- (8) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p 35-44, 2004.
- (9) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral: Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos**. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194p.
- (10) WOJCIECHOWSKI, Z.; BOCHENSKA-HRYNIEWICZ, M.; KUCHARCZAK, B.; KASPRZYK, Z. Sterol and triterpene alcohol esters from *Calendula officinalis*. **Phytochemistry**, v. 11, p. 1165-1168. 1972.
- (11) ŚLIWOWSKI, J.; KASPRZYK, Z. Stereospecificity of sterol biosynthesis in *Calendula officinalis* flowers. **Phytochemistry**, v. 13, p. 1451-1457, 1974.
- (12) CIBOROWSKI, P.; WILKOMRSKI, B.; ZDROJEWSKI, W.; KASPRZYK, S. Biosynthesis of Oleanolic Acid Glycosides in *Calendula officinalis* Inflorescences. **Phytochemistry**, v. 22, p. 107-109, 1983.

- (13) KURKIN, V. A.; SHAROVA, O. V. Flavonoids from *Calendula officinalis* flowers. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 43, p. 216-216, 2007.
- (14) OLENNIKOV, D. N.; KASHCHENKO, N. I. New isorhmanetin glycosides and other phenolic compounds from *Calendula officinalis*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 49, p. 833-840, 2013.
- (15) EFSTRATIOU, E.; HUSSAIN, A. I.; NIGAM, P. S.; MOORE, J. E.; AYUB, M. A.; RAO, J. R. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 18, p. 173-176, 2012.
- (16) ZITTERL-EGLESEER, K.; SOSA, S.; JURENITSCH, J.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.; DELLA LOGGIA, R.; TUBARO, A. *et al.* Anti-oedematous activities of the main triterpenoid esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 57, n. 2, p. 139-144, 1997.
- (17) UKIYA, M.; AKIHISA, T.; YASUKAWA, K.; TOKUDA, H.; SUZUKI, T.; KIMURA, Y. Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 12, p. 1692-1696, 2006.
- (18) PARENTE, L. M. L.; SILVA, M. S. B.; BRITO, L. A. B.; LINO-JÚNIOR, R. S.; PAULA, J. R.; TREVENZOL, L. M. F.; ZATTA, D. T.; PAULO, N. M. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, p. 383-391, 2009.
- (19) TANIDEH, N.; TAVAKOLI, P.; SAGHIRI, M. A.; GARCIA-GODOY, F.; AMANAT, D.; TADBIR, A. A.; SAMANI, S. M.; TAMADON, A. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical *Calendula officinalis*. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 115, p. 332-338, 2013.
- (20) PATRICK, K. F.; KUMAR, S.; EDWARDSON, P. A.; HUTCHINSON, J. J. Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. **Phytomedicine**, v. 3, p. 11-18, 1996.
- (21) RAY, D.; MUKHERJEE, S.; FALCHI, M.; BERTELLI, A.; BRAGA, P. C.; DAS, D. K. Amelioration of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury with *Calendula Officinalis*. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 11, p. 849-854, 2010.
- (22) NÖLDNER, M.; MÜSCH, W.; KOCH, E. Memory and cognition enhancing activities of an ethanolic extract from *Calendula officinalis* flowers after oral administration in rats and mice. **Planta Medica**, v. 79, p. 19, 2013.
- (23) PAGNANO, L. D. O.; BARALDI-ARTONI, S. M.; PACHECO, M. R.; SANTOS, E. D.; OLIVEIRA, D.; LUI, J. F. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. **Ciênc rural**, v. 38, n. 6, p. 1662-1666, 2008.
- (24) MENEZES, F. F. D. **Avaliação da Calendula officinalis L. na cicatrização cutânea de cães**. Aspectos clínicos, histopatológicos e histoquímicos. 2006. 82 f. Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina Veterinária, Recife, 2006.
- (25) DA SILVA, R. D.; DE ALBUQUERQUE, B. A. C.; ODA, J. Y.; TAKEMURA, O. S. Effect of ultrasound associated with calendula gel on restorative activity in experimental muscular injuries. **Acta Scientiarum - Health Sciences**, v. 32, n. 2, p. 135-40, 2010.
- (26) SUÁREZ, J. P.; DUQUE, D. C.; GÓMEZ, A. A.; ARANGO, V.; CADÁVID, A.; MAYA, W. C. Efecto del extracto de *Anethum graveolens*, *Melissa officinalis* y *Calendula officinalis* sobre espermatozoides humanos. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 17, p. 420-430, 2012.
- (27) LAGARTO, A.; BUENO, V.; GUERRA, I.; VALDÉS, O.; VEGA, Y.; TORRES, L. Acute and subchronic oral toxicities of *Calendula officinalis* extract in Wistar rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 63, p. 387-391, 2011.
- (28) MERCADO, L. F.; HERRERA, A. H.; CABALLERO, A. D. Enjuagues de *Calendula officinalis* como alternativa de los antisépticos orales. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 50, p. 436-442, 2013.
- (29) BABAEE, N.; MOSLEMI, D.; KHALILPOUR, M.; VEJDANI, F.; MOGHADAMNIA, Y.; BIJANI, A.; BARADARAN, M.; KAZEMI, M. T.; KHALILPOUR, A.; MOGHADAMNIA, M. P. A. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. **Daru Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 18, 2013.
- (30) FARIA, R. L.; CARDOSO, L. M. C.; AKISUE, G.; PEREIRA, C. A.; JUNQUEIRA, J. C.; JORGE, A. O. C.; SANTOS JÚNIOR, P. V. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, p. 476-482, 2011.

(31) BARANOV VON A. P. Calendula – wie ist die wirksamkeit bei verbrennungen und verbrühungen? **Dtsch Apotheker Zeitung**, v. 139, p. 2135–2138, 1999.

(32) LEACH, M. J. *Calendula officinalis* and wound healing: A systematic review. **Wounds: a Compendium of Clinical Research and Practice**, v. 20, n. 8, p. 236-243, 2008.

(33) PANAH, Y.; SHARIF, M. R.; SHARIF, A.; BEIRAGHDAR, F.; ZAHIRI, Z.; AMIRCHOPANI, G. *et al.* A randomized comparative trial on the therapeutic efficacy of topical *Aloe vera* and *Calendula officinalis* on diaper dermatitis in children. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 1-5, 2012.

(34) BORELLA, J.C.; RIBEIRO, N.S.; TEIXEIRA, J.C.L.; CARVALHO, D.M.A. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 31, n. 2, p. 193-197, 2010.

Cynara scolymus L.

IDENTIFICAÇÃO

Família

Asteraceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Alcachofra.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Folhas.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Antidispéptico, antiflatulento, diurético. Auxiliar na prevenção da aterosclerose. Coadjuvante no tratamento de dislipidemia mista leve a moderada e como auxiliar nos sintomas da síndrome do intestino irritável.^(3,4,16,17,18,19,20)

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico ou a outras plantas da família Asteraceae.⁽⁴⁾ Também é contraindicado em casos de obstrução do ducto biliar, gravidez e lactação.^(4,5,6)

PRECAUÇÕES DE USO

O uso concomitante com diuréticos em casos de hipertensão arterial ou cardiopatia deve ser realizado sob estrita supervisão médica, dada à possibilidade de haver descompensação da pressão arterial, ou, se a eliminação de potássio for considerável, pode ocorrer potencialização de fármacos cardiotônicos.⁽⁴⁾

A ocorrência de hipersensibilidade para *C. scolymus* foi relatada, devido à presença de lactonas sesquiterpênicas como a cinaropicrina.⁽⁴⁾

Não existem estudos disponíveis para recomendar o uso em menores de 12 anos ou durante a gravidez.⁽⁴⁾

Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.⁽⁴⁾

EFEITOS ADVERSOS

Efeito laxante em pessoas sensíveis aos componentes do fitoterápico.⁽⁵⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Redução da eficácia de medicamentos que interferem na coagulação sanguínea, como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes cumarínicos (ex. varfarina).⁽⁴⁾

Potenciais interações: pode diminuir as concentrações sanguíneas de fármacos de medicamentos metabolizados pelas CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6, uma vez que a *C. scolymus* é indutora dessas enzimas.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Droga vegetal encapsulada, comprimido (droga vegetal), infusão, e extrato seco padronizado.^(3,5)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: 1-2 g de extrato seco aquoso.^(3,7,8,9)

Tomar duas cápsulas, de duas a quatro vezes ao dia.⁽⁵⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas durante o uso do fitoterápico, um médico deve ser consultado.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Ácidos fenólicos, fenilpropanoides, saponinas, flavonoides, sesquiterpenos e esteroides.^(2,3)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaios não-clínicos

Farmacológicos

O extrato aquoso seco de folhas inibiu a biossíntese de colesterol em cultura de células de hepatócitos de ratos. Foi observada inibição moderada

da produção dessa substância (aproximadamente 20%) com o extrato na faixa de concentração entre 0,007 e 0,1 mg/mL, enquanto a concentração de 1 mg/mL foi capaz de exercer maior inibição (80%). O cinarosídeo e sua aglicona, luteolina, são os principais responsáveis por essa atividade.⁽⁷⁾

Dois extratos hidroetanólicos de folhas frescas (extrato com 19% de ácidos cafeoilquínicos, administrado na dose de 200 mg/kg e extrato com 46% de ácidos cafeoilquínicos, administrado na dose de 25 mg/kg) foram administrados por via intraperitoneal em ratos. Foi observado estímulo da colerese, aumento significativo do resíduo seco da bile e da sua secreção total.⁽⁸⁾

Toxicológicos

No estudo sobre a toxicidade crônica da *Cynara scolymus* com a utilização da infusão de folhas secas da planta (15 g/200 mL), na dose de 250 mg/kg, 4 a 6 vezes ao dia, durante 6 semanas em ratos machos, observou-se ausência de sinais toxicológicos para *C. scolymus*.⁽⁹⁾

A dose letal média do extrato hidroetanólico das folhas de *C. scolymus* em ratos por via oral e intraperitoneal é respectivamente, 2,0 g/kg e 1,0 g/kg.⁽⁸⁻¹⁰⁾ A dose letal média de cinarina em camundongos é 1,9 g/kg. Não foram observadas alterações macroscópicas, hematológicas ou histológicas após administração intraperitoneal de cinarina (doses de 50 e 400 mg/kg/dia) durante 15 dias em ratos. No entanto, a administração intraperitoneal de cinarina em ratos durante 40 dias, utilizando-se dose diária entre 100 - 400 mg/kg gerou aumento no peso corporal e dos rins, além de gerar mudanças degenerativas no fígado.⁽¹¹⁾ Aplicação tópica do extrato de folhas na pele de ratos (1,0–3,0 g/kg) por 21 dias não produziu efeitos tóxicos ou cumulativos nos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos animais. Não foi observada irritação dérmica ou ocular em ensaios realizados em cobaio.⁽¹²⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

Estudos clínicos de Fase IV conduzidos em pacientes com dispepsia ou disfunções hepáticas ou biliares, incluindo estudos com mais de 400 pacientes em tratamentos de 4 - 6 semanas, demonstraram redução significativa dos sintomas de dor, desconforto abdominal, gases e náuseas. O medicamento foi bem tolerado com baixa taxa de efeitos adversos.⁽¹³⁾

Em estudo clínico randomizado, 20 homens com disfunções metabólicas foram separados em dois grupos. O grupo teste recebeu 320 mg do extrato padronizado de *C. scolymus* (mínimo 2,5% de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido

clorogênico). A secreção intraduodenal biliar aumentou 127,3% após 30 minutos, 151,5% após 60 minutos e 945,3% após 90 minutos. No grupo placebo houve variações em proporções muito menores. Não foram observados efeitos adversos.⁽¹⁵⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/2700661>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. 1. ed. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 4, p. 92-107, 2009.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b4ab5f004f88b980b9c7fd9a71dcc661/Cynara+scolymus+-+bula+Profissional+de+sa%C3%BAde.docx?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (5) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC)**. Disponível em: <<http://e-lactancia.org/media/papers/Alcachofa-EMA2011.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (6) BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. (Ed.). **Herbal Medicine - Expanded Commission E Monographs**. Austin, TX: American Botanical Council. 2000.
- (7) GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis by artichoke extracts is mainly due to luteolin. **Cell Biology and Toxicology**, v. 13, p. 58, 1997.
- (8) FINTELMANN, V. Antidyspeptische und lipidsenkende Wirkungen von Artischockenblatterextrakt. Ergebnisse klinischer Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hepar-SLR forte an 553 Patienten. **Zeitschrift für Allgemeinmedizin**, v. 72, supl. 2, p. 3-19, 1996 [in German].
- (9) LIETTI, A. Choleric and cholesterol lowering properties of two artichoke extracts. **Fitoterapia**, v. 48, p. 153-158, 1977.
- (10) SANTOS, T. M.; PEREIRA, L. F.; ELIFIO-ESPOSITO, S. L. Investigation of the hypolipemiant of the aqueous extract of leaves of alcachofra (*Cynara scolymus* L.) in association to the intense physical activity. **Braz J Med Plant**, v. 9, n. 3, p. 76-81, 2007.
- (11) PREZIOSI, P.; LOSCALZO, B. Pharmacological properties of 1,4 dicaffeoylquinic acid, the active principle of *Cynara scolymus*. **Archives of International Pharmacodynamics**, v. 117, p. 63-80, 1958.
- (12) HALKOVA, J. An experimental study of skin and eye-irritating effects of the prepartate "Artishok". **Problemi na Khigienata**, v. 21, p. 74-80, 1996.
- (13) KRAFT, K. Artichoke leaf extract – recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver, and gastrointestinal tracts. **Phytomedicine**, v. 4, p. 369-378, 1997.
- (14) KIRCHHOFF, R.; BECKERS, C.; KIRCHHOFF, G.; TRINCZEK-GÄRTNER, H.; PETROWICZ, O.; REIMANN, H. J. Increase in choleresis by means of artichoke extract. **Phytomedicine**, v. 1, p. 107-115, 1994.
- (15) HAGERS Handbuch Der Drogen. Heidelberg: Springer-Verlag, 2003. CD-ROM. [in German].
- (16) MARAKIS, G., WALKER, A. F., MIDDLETON, R. W., BOOTH, J. C., WRIGTH, J., PIKE, D. J. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. **Phytomedicine**, v. 9, p. 694-699, 2002.
- (17) HOLTSMANN, G., ADAM, B., HAAG, S., COLLET, W., GRUNEWALD, E., WINDECK, T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six – week placebo – controlled, double blind, multicenter trial. **Aliment. Pharmacol Ther**, v. 18, p. 1099-1105, 2003.
- (18) BUNDY, R., WALKER, A. F., MIDDLETON, R. W., WALLIS, C., SIMPSON, H. C. R. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial. **Phytomedicine**, v. 15, p. 668-675, 2008.
- (19) VANACLOCHA, B. V. **Vademecum de Prescripción. Plantas Medicinales**. Barcelona: Masson, 1999. 1148p.
- (20) WALKER, A. F., MIDDLETON, R. W., PETROWICZ, O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in post-marketing surveillance study. **Phytoter Res**, v. 15, p. 58-61, 2001.

Echinacea purpurea (L.) Moench**IDENTIFICAÇÃO****Família**Asteraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Equinácea.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Raiz.⁽⁵⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Preventivo e coadjuvante no tratamento dos sintomas de resfriados.⁽⁵⁾**CONTRAINDICAÇÕES**

Devido à possível ativação de agressões auto-imunes e outras respostas imunes hiper-reativas, o fitoterápico não deve ser administrado em pacientes com esclerose múltipla, colagenose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tuberculose, pacientes em uso de medicamentos imunossuppressores e outras desordens auto-imunes.^(3,4)

Contraindicado para crianças, grávidas e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽⁵⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Esse fitoterápico não deve ser utilizado por grávidas e lactantes sem orientação médica.⁽³⁾ Não deve ser utilizado em casos de doenças auto-imunes (encefalites difusa, eritema nodoso, trombocitopenia imunomediada, síndrome de Evans, síndrome de Sjögren com disfunção tubular renal), infecções por HIV e tuberculose. Leucopenia pode ocorrer pela utilização a longo prazo (mais de 8 semanas).⁽⁵⁾

EFEITOS ADVERSOS

Pode causar febre e distúrbios gastrointestinais, como náusea, vômito e paladar desagradável logo após a ingestão. Raras reações alérgicas tais como prurido e agravamento de quadros asmáticos.⁽⁴⁾

Reações de hipersensibilidade foram relatadas, como dermatite atópica, urticária, Síndrome de Stevens Johnson, angioedema da pele, edema Quincke e broncoespasmo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve ser administrado com cautela em associação com fármacos cujo metabolismo é dependente das enzimas CYP.⁽⁶⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo extrato seco (etanólico).⁽³⁾ Raiz seca pulverizada.⁽⁵⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral: extrato seco 250 mg, 1 a 3 vezes ao dia (equivalente a 10-30 mg de ácido chicórico por dia).⁽²⁾

Extrato seco (5,5 - 7.5:1) 30 mg de extrato, equivalente a 200 mg de droga vegetal: 6-9 comprimidos por dia.⁽⁵⁾

Raiz seca pulverizada, tomar duas cápsulas, três vezes ao dia.^(4,5,13)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não utilizar por mais que 8 semanas sucessivas.⁽³⁾

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração acima das doses recomendadas, suspender o uso e manter o paciente sob observação.⁽⁵⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Fenilpropanoides, polissacarídeos, sesquiterpenos.⁽²⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA**Ensaio não-clínicos****Farmacológicos**

O extrato de *E. purpurea* atua como imunomodulador por meio de vários mecanismos, confirmados por estudos científicos: ativação da fagocitose, estímulo dos fibroblastos e aumento da mobilidade dos leucócitos.^(7,8,9) Foram também relatadas inibição

da atividade da hialuronidase, estimulação do córtex adrenal onde são produzidos os glicocorticóides (como a corticosterona e a hidrocortisona), estimulação da produção de properdina (proteína sérica que neutraliza bactérias e vírus) e estimulação da produção de interferon.⁽¹⁰⁾

A atividade imunomoduladora do extrato aquoso e alcoólico de *E. purpurea* parece depender de um efeito conjunto de vários componentes, como alcaloides, polissacarídeos e derivados do ácido cafeico, principalmente ácido chicórico.⁽³⁾

Toxicológicos

Extratos de *E. purpurea* não causaram toxicidade em ensaios de dose única e dose repetida (roedores) e em estudos de genotoxicidade.⁽⁵⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

No estudo clínico realizado com 120 pacientes com infecção aguda do trato respiratório houve maior redução do tempo de duração da doença e melhora significativa dos sintomas entre os pacientes tratados com extrato aquoso de *E. purpurea* do que entre aqueles que foram tratados com placebo.⁽¹¹⁾

Em outro estudo realizado com 59 pacientes com infecção aguda do trato respiratório, houve redução das queixas relativas a um índice de 12 sintomas em 64% dos pacientes tratados com *E. purpurea* e 29% entre aqueles que foram tratados com placebo.⁽¹²⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Echinacea+purpurea&commonname=>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. 1. ed. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194p.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 136-144, 1999.
- (4) BLUMENTHAL, M. **The complete German Commission E monographs** – therapeutic guide to herbal medicines. Boston, MA, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.
- (5) EMA - European Medicines Agency. *Echinacea purpurea*. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018263.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (6) GORSKI, J. C.; HUANG, S. M.; PINTO, A.; HAMMAN, M. A.; HILLIGOSS, J. K.; ZAHEER, N. A.; DESAI, M.; MILLER, M.; HALL, S. D. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. **Clin Pharmacol Ther**, v. 75, n. 1, p. 89-100, 2004.
- (7) BAUER, R.; WAGNER, H. *Echinacea* species as potential immunostimulatory drugs. In: WAGNER, H.; FARNSWORTH, N. R. (Ed.). **Economic and medicinal plants research**. London: Academic Press, v. 5, p. 253-321, 1991.
- (8) BISSET, N. G.; WICHTL'S, M. **Herbal drugs & pharmaceuticals**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
- (9) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Paris: Lavoisier Publishing, 1995.
- (10) HAAS, H. A.; MANNHEIM, B. I. **Wissenschaftsverlag**, p. 134-135, 1991.
- (11) HOHEISEL, O.; SANDBERG, M.; BERTRAM, S. *et al.* Echingard® treatment shortens the course of the common cold: a double-blind placebo controlled-clinical trial. **Eur J Clin Res**, v. 9, p. 261-268, 1997.
- (12) BRINKEBORN, R.; SHAH, D.; DEGENRING, F. Echinaforce® and other Echinaceae fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. **Phytomedicine**, v. 6, p. 1-6, 1999.
- (13) BARRETT, M. The handbook of clinically tested herbal remedies. Volume 1. Nova Iorque, 2003.

Equisetum arvense L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Equisetaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Cavalinha.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Folhas e partes aéreas.⁽³⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Diurético.^(4,5)**CONTRAINDICAÇÕES**

Contraindicado para menores de 12 anos, grávidas, lactantes e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.^(6,7,8)

Contraindicado para pacientes nos quais a ingestão reduzida de líquidos é recomendada (por exemplo, doenças cardíacas e renais severas).⁽⁸⁾

PRECAUÇÕES DE USO

A ingestão crônica diminui níveis da vitamina B1 (tiamina) e o efeito diurético pode causar a perda de potássio (hipocalemia).⁽⁷⁾ Em pacientes que apresentam insuficiência renal crônica e que fazem uso de medicamentos que alteram níveis de potássio, pode causar hipercalemia.⁽⁸⁾

Se as queixas ou sintomas tais como febre, disúria, espasmo ou hematúria ocorrerem durante o uso do fitoterápico um médico deverá ser consultado.⁽⁸⁾

Para outras preparações, exceto o chá medicinal (infuso), recomenda-se manter a ingestão de líquidos apropriada.⁽⁸⁾

EFEITOS ADVERSOS

Bloqueio atrioventricular transitório, distúrbios gastrointestinais e reações alérgicas.⁽⁸⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de extratos de *E. arvense* pode inibir a enzima CYP1A2, interferindo possivelmente com fármacos metabolizados por essa via.⁽⁹⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Tintura: (1:4-5) em solução hidroetanólica a 31,5% (p/p);

Tintura (1:5) em solução hidroetanólica a 96% (v/v);

Cápsula e comprimido contendo extrato seco (4-7:1) com extração aquosa;

Cápsula e comprimido contendo extrato seco (7,5-10,5:1) com extração hidroetanólica a 70% (v/v);⁽⁸⁾

Chá medicinal (infusão).^(10,11)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral

Adulto:

a) infusão de folhas ou partes aéreas de 2-3 g em 250 mL de água fervente (xícara de chá), (8, 10, 12);

b) droga vegetal rasurada: 570 mg;

c) tintura:(1:4-5) em solução hidroetanólico a 31,5% (p/p): 20 gotas;

d) tintura: (1:5) em solução hidroetanólico a 96% (v/v): 30 a 40 gotas;

e) extrato seco (4-7:1) com extração aquosa: 185 mg;

f) extrato seco (7,5-10,5:1) com extração hidroetanólica a 70% (v/v): 200 – 225 mg.⁽⁸⁾

Dose diária: 3 doses;

Dose diária máxima: 4 doses.⁽⁸⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Utilizar por duas a quatro semanas. Se os sintomas persistirem após uma semana do uso do fitoterápico um médico ou profissional da saúde qualificado deverá ser consultado.⁽⁸⁾

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas o paciente deve ser observado.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Monoterpenoides, dinorditerpenoides, dinorses-
quiterpenoides, cumarinas, alcaloides, mucilagens,
minerais, flavonoides e saponinas.^(2,3,5,13,14)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Em ensaio em camundongos utilizando o extrato hidroetanólico houve efeitos antinoceptivo e anti-inflamatório.⁽⁵⁾

Toxicológicos

Em estudo em ratos Wistar tratados por 14 dias com extrato hidroetanólico de *Equisetum arvense* nas dosagens de 30, 50 e 100 mg/kg, não foi verificada hepatotoxicidade.⁽⁴⁾

No estudo realizado em ratas Wistar tratadas por via oral, com três diferentes doses de extrato etanólico de *Equisetum arvense* (30 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg) por um período de 30 dias, não foram observados efeitos tóxicos referentes aos sinais clínicos, o peso corporal e peso de órgãos. Na dose de 60 mg/kg foi encontrado diferença significativa em relação ao grupo controle para os parâmetros hemato-bioquímicos. Os parâmetros histológicos do tecido hepático de todos os três grupos mostraram arquitetura celular normal. A análise histopatológica do osso do fêmur mostrou diminuição na largura trabecular, sugerindo efeito tóxico do extrato na dose de 60 mg/kg. Assim, o estudo concluiu que o extrato etanólico de *E. arvense* produz efeito tóxico de forma dose-dependente.⁽¹⁵⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Em ensaio clínico randomizado em três etapas, duplo-cego, com 36 voluntários saudáveis do sexo masculino distribuídos aleatoriamente em três grupos (n = 12) durante quatro dias consecutivos, administrou-se, alternadamente, extrato seco padronizado de *Equisetum arvense* (EADE, 900 mg/dia) e placebo (amido de milho, 900 mg/dia), ou hidroclorotiazida (25 mg/dia), por um período de 10 dias. O extrato de *E. arvense* causou efeito diurético mais pronunciado que o controle negativo e foi equivalente a hidroclorotiazida sem causar mudanças significativas na excreção de eletrólitos. Não houve aumento significativo na eliminação urinária de catabólitos. Nos exames e testes laboratoriais clínicos não houve alterações antes ou depois do

experimento, o que sugere que o EADE é seguro para uso agudo.⁽¹⁴⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Equisetum+arvense&commonname=>>>. Acessado em: 06maio 2016.
- (2) RADULOVIC, N.; STOJANOVIC, G.; PALIC, R. Composition and Antimicrobial Activity of *Equisetum arvense* L. Essential Oil. **Phytotherapy Research**, v. 20, p. 85-88, 2006.
- (3) KAZYIAMA, V. M.; FERNANDES, M. J. B.; SIMONI, I. C. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpes vírus suíno e bovino. **Rev Bras Pl Med**, v.14, p.522-528, 2012.
- (4) BARACHO, N. C. V.; VICENTE, B. B. V.; ARRUDA, G. A. S.; SANCHES, B. C. F.; BRITO, J. Study of acute hepatotoxicity of *Equisetum arvense* L. in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 24, n. 6, p. 449-453, 2009.
- (5) MONTE, F. H. M.; SANTOS, J. G.; MARCELA, B. M.; DAMASSENIO, M. F.; LEAL, L. K. A. M. Cognitive enhancement in aged rats after chronic administration of *Equisetum arvense* L. with demonstrated antioxidant properties *in vitro*. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 81, n. 3, p. 593-600, 2005.
- (6) SOLEIMANI, S.; AZARBAIZANI, F. F.; NEJATI, V. The effect of *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae) in histological changes of pancreatic beta-cells in streptozotocin-induced diabetic in rats. **Pak J Biol Sci**, v. 10, n. 23, p. 4236-40, 2008.
- (7) SANDHU, N. S.; KAUR, S.; CHOPRA, D. *Equisetum arvense*: pharmacology and phytochemistry - a review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 3, n. 3, p. 146-150, 2010.
- (8) EMA. European Medicines Agency. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)**. *Equisetum arvense* L., herba. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018411.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- (9) LANGHAMMER, A. J.; NILSEN, O. G. *In vitro* Inhibition of Human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by Six Herbs Commonly Used in Pregnancy. **Phytotherapy Research**, v. 28, p. 603-610, 2014.
- (10) BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2011. 71 p.
- (11) GARCIA, D.; DOMINGUES, M. V.; RODRIGUES, E. Ethnopharmacological survey among migrants living in the Southeast Atlantic Forest of Diadema, São Paulo, Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 6, n. 29, p.1-19, 2010.
- (12) NAGAI, T.; MYODA, T.; NAGASHIMA, T. Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) *Equisetum arvense* L. **Food Chem**, v. 91, n. 3, p. 389-394, 2005.
- (13) BROUDISCOU, L. P.; LASSALAS, B. Effects of Lavandula officinalis and *Equisetum arvense* dry extracts and isoquercitrin on the fermentation of diets varying in forage contents by rumen microorganisms in batch culture. **Reprod Nutr Dev**, v. 40, p. 431-40, 2000.
- (14) CARNEIRO, D. M.; FREIRE, R. C.; HONÓRIO, T. C. D.; ZOGHAIB, I.; CARDOSO, F. F. S. S.; TRESVENZOL, L. M. F.; PAULA, J. R.; SOUSA, A. L. L.; JARDIM, P. C. B. V.; CUNHA, L. C. Randomized, double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *Equisetum arvense* (Field Horsetail) in healthy volunteers. **Evidence-based complementary and alternative medicines**, v. 1, p.1-8, 2014.
- (15) BADOLE, S.; KOTWA, S. Biochemical, hematological and histological changes in response to graded dose of extract of *Equisetum arvense* in adult female wistar rats. **IJPSR**, v. 6, p. 8, 2015.

Ginkgo biloba L.

IDENTIFICAÇÃO

Família

Ginkgoaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Ginkgo.⁽²⁾

Parte utilizada/ órgão vegetal

Folhas.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Vertigem e zumbidos (*tinnitus*) resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos, como câimbras.^(2,3)

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para menores de 12 anos, grávidas e a lactantes e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico. Pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários devem ser cuidadosamente monitorados.

PRECAUÇÕES DE USO

O uso do *G. biloba* deve ser suspenso pelo menos três dias antes de procedimentos cirúrgicos.^(3,4) Deve ser evitado em pacientes que apresentam crises convulsivas, principalmente se essas estiverem relacionadas com o uso de preparações com *Ginkgo biloba*.⁽⁵⁾

EFEITOS ADVERSOS

Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, cefaleia e reações alérgicas cutâneas (hiperemia, edema e prurido).⁽⁴⁾ Também foram relatados enjoos, palpitações, hemorragias e hipotensão.⁽⁶⁾ Casos de hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, hematoma subfrênico, hemorragia vítrea e sangramento pós-operatório foram relatados em pacientes que faziam uso de *G. biloba* isoladamente.^(7,9)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A associação desse medicamento com anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou agentes trombolíticos pode

aumentar o risco de hemorragias. Esse medicamento pode diminuir a efetividade dos anticonvulsivantes e pode alterar os efeitos da insulina, aumentando a sua depuração. Pode provocar mudanças no estado mental quando associado à buspirona ou ao *Hypericum perforatum*. Pode potencializar o efeito dos inibidores da monoaminaoxidase e pode aumentar o risco dos efeitos colaterais da nifedipina. Pode aumentar o risco de aparecimento da síndrome serotoninérgica quando associado aos inibidores da recaptação de serotonina e pode causar hipertensão arterial em uso concomitante com os diuréticos tiazídicos, segundo relato de caso.^(7,8) A associação desse medicamento com omeprazol pode acarretar diminuição de nível sérico do omeprazol.⁽¹⁰⁾ A associação com trazodona pode trazer risco de sedação excessiva.⁽¹¹⁾ O uso concomitante de *G. biloba* pode aumentar os riscos de eventos adversos causados pela risperidona, como, por exemplo, priapismo.⁽¹²⁾ A associação com papaverina pode acarretar potencialização de efeitos terapêuticos e adversos.⁽¹³⁾ Se o medicamento for administrado concomitantemente com anticoagulantes (ex. fenoprocoumon e varfarina) ou medicamentos antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel, ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides), o efeito pode ser influenciado. Os estudos disponíveis com varfarina não indicam que há uma interação entre varfarina e produtos de *G. biloba*, mas um acompanhamento adequado é aconselhável. Um estudo de interação com talinolol indicou que *G. biloba* pode inibir a P-glicoproteína intestinal. Isso pode dar origem a maior exposição dos fármacos marcadamente afetados pela P-glicoproteína no intestino, tais como etexilato de dabigatran. Deve-se acompanhar a combinação de *G. biloba* e dabigatran. Não é recomendado o uso concomitante de preparações de *G. biloba* e efavirenz, pois há a diminuição plasmática por indução da atividade de CYP3A4.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Capsula e comprimido revestido contendo o extrato padronizado (extrato seco das folhas secas) contendo 22–27% de flavonoides glicosilados e 5–7% de lactonas terpênicas (constituídas por aproximadamente 2,8–3,4% de ginkgolídeos A, B, e C, além de 2,6–3,2% de bilobalídeo). O teor de ácido ginkgólico é inferior a 5 mg/kg. Soluções para uso oral preparados com o extrato padronizado.⁽¹⁴⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Extrato seco: 120–240 mg diariamente, divididos em 2 ou 3 doses (40 mg de extrato equivale a 1,4–2,7g de folhas).⁽¹⁴⁾

Extrato fluido (1:1): 0,5 mL, 3 vezes ao dia.⁽¹⁴⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente em observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Flavonoides (derivados da quercetina, kaempferol e isorramnetina) e terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos).⁽⁶⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

O extrato padronizado de *Ginkgo biloba* (100 µg/mL) potencializou o efeito contrátil da norepinefrina. Possivelmente, a ação contrátil induzida por *G. biloba* se refere a liberação de catecolaminas de reservas dos tecidos endógenos, que estaria envolvida com os efeitos terapêuticos observados em humanos (por exemplo: melhora da insuficiência vascular periférica e cerebral). Resultados sugerem que *G. biloba* possui ação musculotrópica similar à papaverina, sendo que essa atividade foi descrita para os flavonoides quercetina, kaempferol e isorramnetina, isolados de folhas dessa espécie. Estudos *in vitro* demonstraram que extratos de *G. biloba* possuem atividade sequestradora de radicais livres e reduzem a lipoperoxidação oxidativa em microsomas de ratos e de fígado humano. O extrato inibiu a geração de espécies reativas de oxigênio em leucócitos humanos e protegeu o tecido cerebral de dano hipóxico. A administração oral do extrato

de *G. biloba* protegeu ratos contra a isquemia cerebral. A perfusão intravenosa do extrato preveniu o desenvolvimento de infarto cerebral múltiplo em cachorros contendo fragmentos de coágulo na artéria carótida. Camundongos tratados com extrato padronizado de ginkgo (100 mg/kg, via oral, 4–8 semanas) apresentaram melhora na memória e aprendizagem. Substâncias presentes no extrato de ginkgo são conhecidos antagonistas do fator de ativação plaquetária.⁽¹⁴⁾

Toxicológicos

Toxicidade crônica foi avaliada durante seis meses por via oral em ratos e cães, com doses diárias de 20 e 100 mg/kg de peso corporal, assim como com doses maiores de 300, 400 e 500 mg/kg de peso corporal (rato) ou 300 e 400 mg/kg (cão). A partir dos dados obtidos verificou-se que não houve danos bioquímicos, hematológicos ou histológicos. As funções hepáticas e renais não foram prejudicadas.⁽⁵⁾ A administração de extrato de ginkgo a ratas prenhas produziu diminuição no peso fetal em doses maternas de 7 e 14 mg/kg/dia, e ausência de toxicidade materna. Em camundongos fêmeas, houve efeito tóxico sobre o ovário dose-dependente (reduziu significativamente a contagem de folículos ovarianos, índice de reabsorção, índice de implantação e viabilidade fetal na dose de 14,8 mg/kg/dia do extrato de ginkgo (EGb 761).⁽⁵⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

De 35 estudos realizados com *G. biloba*, incluindo 3.541 participantes, em 33 foram encontrados efeitos positivos para o uso nas indicações: doença de Alzheimer, demência, zumbido, doença vascular periférica (claudicação intermitente), asma e depressão.⁽¹⁵⁾ Em outros dois obtiveram resultados negativos, em demência⁽¹⁶⁾ e noutro em zumbidos.⁽¹⁷⁾ Dezoito estudos envolvendo um total de 1.672 participantes embasaram a utilização de *G. biloba* no tratamento de demência decorrente de insuficiência cardiovascular ou Alzheimer. Desses dezoito estudos, cinco eram randomizados (R), duplo-cegos (DC), controlados por placebo (CP) e multicêntricos (MC), envolvendo 663 participantes; 11 eram R, DC e CP com um total de 898 participantes; e dois eram estudos R, DC, CP, cruzados, envolvendo um total de 111 participantes, focando o tratamento de *G. biloba* para claudicação intermitente com resultados positivos.⁽¹⁵⁾

Num estudo de metanálise avaliou-se 33 trabalhos sobre a eficácia e a tolerabilidade de *G. biloba* sobre o comprometimento cognitivo e demência. Foram incluídos ensaios duplo-cegos, controlados e randomizados. Em geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o *G. biloba*

e o placebo em relação aos efeitos adversos. Quanto à eficácia, concluiu-se que existem benefícios associados ao uso de *G. biloba* com doses inferiores a 0,20 g/dia por 12 semanas ou doses superiores a 0,20 g/dia por 24 semanas. Observou-se com os parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor que há superioridade do *G. biloba* em relação ao placebo nas duas faixas de dosagem.⁽¹⁸⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Ginkgo+biloba&commonname=>>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) MILLS, S.; BONES, K. **Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000. 643 p.
- (3) MILLS, S.; BONES, K. **The Essential Guide to Herbal Safety**. St Louis: Elsevier, 2005. 684 p.
- (4) GARCIA, A. A. *et al.* **Fitoterapia**. Vademecum de Prescripción. Plantas Medicinales. 3. ed. Barcelona; 1998.
- (5) EMA. European Medicines Agency. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)**. *Ginkgo biloba*. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/02/WC500161210.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2015.
- (6) BLUMENTHAL, M.; BUSSE, W. R.; GOLDBERG, A. *et al.* (Ed.). **The complete German Commission E monographs – therapeutic guide to herbal medicines**. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication; 1987.
- (7) MICROMEDEX®, **Versão 2.0**. Disponível em: <[http:// www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)>. Acesso em: 18 ago. 2014.
- (8) SHAW, D. *et al.* Traditional remedies and food supplements: a 5-year toxicological study (1991–1995). **Drug Safety**, v.17, p. 342–356, 1997.
- (9) ROWIN, J; LEWIS, S. L. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion (letter). **Neurology**, v. 46, n. 6, p. 1775-1776, 1996.
- (10) YIN, O. Q.; TOMLINSON, B.; WAYE, M. M.; CHOW, A. H.; CHOW, M. S. **Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole**. **Pharmacogenetics**, v. 14, n. 12, p. 841-850, 2004.
- (11) GALLUZZI, S.; ZANETTI, O.; TRABUCCHI, M.; BINETTI, G.; FRISONI, G. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low-dose trazodone and *Ginkgo biloba*. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 68, n. 5, p. 679-680, 2000.
- (12) LIN, Y. Y.; CHU, S. J.; TSAI, S. H. Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. **Mayo Clin Proc**, v. 82, n. 10, p. 1289-1290, 2007.
- (13) SIKORA, R.; SOHN, M.; DEUTZ, F- J. *et al.* *Ginkgo biloba* extract in the therapy of erectile dysfunction. **J Urol**, v. 141, p. 188, 1989.

(14) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 154-167, 1999.

(15) BLUMENTHAL, M. **The American Botanical Council – The ABC Clinical Guide to Herbs.** Austin, TX: American Botanical Council, 2003.

(16) VAN DONGEN, M. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of randomized clinical trial. **J Am Geriatr Soc**, v. 48, n. 10, p. 1183-1194, 2000.

(17) DREW, S; DAVIES, E. Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating tinnitus: double-blind, placebo controlled trial. **BMJ**, v. 322, n. 7278, p. 73, 2001.

(18) BIRKS J.; GRIMLEY, E.J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 21;(1):CD003120, 2009.

Glycine max (L.) Merr.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Leguminosae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Soja.^(2,3)**Parte utilizada/órgão vegetal**Sementes.^(2,4,5)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Esse fitoterápico é indicado como coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério: sintomas vasomotores, tais como: ondas de calor e sudorese. É considerado modulador seletivo de receptores estrogênicos.^(2,6)

CONTRAINDICAÇÕES

Esse fitoterápico é contraindicado para menores de 12 anos. Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico não devem fazer uso do mesmo.

PRECAUÇÕES DE USO

Pode ocorrer reação alérgica cruzada com amendoim.⁽²⁾

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, esse fitoterápico está incluído na categoria de risco C. Não há estudos disponíveis sobre a teratogenicidade de preparações com alta concentração de isoflavonas, bem como não há evidências científicas disponíveis sobre a segurança de seu uso durante a gestação e lactação, devendo seu emprego ser evitado nessas condições.

Esse fitoterápico não deve ser utilizado por mulheres grávidas e em amamentação sem orientação médica.⁽²⁾

EFEITOS ADVERSOS

O uso desse fitoterápico pode provocar distúrbios gastrointestinais leves como constipação, flatulência e náusea.⁽⁷⁾ Nas doses diárias recomendadas, não foram relatadas reações adversas graves.⁽⁸⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Evitar a associação desse fitoterápico com contraceptivos e outros medicamentos de ação estrogênica.⁽¹⁰⁾ A efetividade do tamoxifeno pode ser diminuída por medicamentos à base de soja.⁽¹¹⁾ A proteína da soja pode reduzir a absorção de levotiroxina no trato digestivo, portanto não se deve tomar os dois medicamentos concomitantemente. É necessário aguardar 2 horas entre uma e outra tomada.⁽⁷⁾ As isoflavonas genisteína e daidzeína podem bloquear a tireóide peroxidase e inibir a síntese de tiroxina. Pode ocorrer hipotireoidismo durante tratamentos prolongados.⁽¹²⁾

O uso de medicamentos que alteram a microbiota intestinal, como os antibióticos, pode interferir no metabolismo das isoflavonas.⁽⁷⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas contendo extrato de *G. max*: padronizado para conter no mínimo 400 mg em isoflavonas.⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. A dose diária deve estar entre 50 e 120 mg de isoflavonas.⁽⁶⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de ingestão de quantidades acima das recomendadas o paciente deve ser observado.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Antocianinas,^(13,14,15) isoflavonas^(2,4,16) (genisteína, daidzina, glicitina, daidzeína).^(17,18,19,20) Outros: tocoferol,⁽⁴⁾ e saponinas.⁽²¹⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA**Ensaio não-clínicos****Farmacológicos**

Antocianinas extraídas da casca da semente de *G. max* foram eficazes na melhora do perfil lipídico, reduzindo os níveis de triglicérides séricos e de colesterol de ratos obesos.⁽⁵⁾

Toxicológicos

Não foram detectadas alterações histológicas e hematológicas, em ratos e camundongos quando administrado por via oral o extrato hidroetanólico padronizado (Chorono Care™) da casca da semente de *G. max*.⁽³⁾

Ensaio clínicos**Farmacológicos**

Gel de isoflavonas derivadas de *G. max* proporcionou melhora da atrofia vaginal em mulheres na pós-menopausa,⁽¹⁹⁾ além da redução do ressecamento vaginal.⁽²⁰⁾

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, avaliou-se 177 mulheres em fase de pós-menopausa, recebendo dose diária do extrato de *G. max* padronizado em 50 mg de isoflavonas ou placebo. Com os resultados concluiu-se que houve redução, estatisticamente significativa, na severidade e frequência das ondas de calor, durante as 12 semanas, no grupo que recebeu extrato de soja, quando comparado ao grupo placebo. Não houve alteração significativa na espessura do endométrio, no pH e na mucosa vaginal, nos dois grupos de pacientes, quando comparados com o início do estudo.⁽²²⁾ Outro estudo randomizado, duplo cego, prospectivo, foi realizado com 79 pacientes na pós-menopausa para avaliar a melhora de fogachos característicos do climatério menopausa com administração de extrato de soja contendo isoflavonas. As pacientes foram distribuídas, conforme programa de randomização, em dois grupos. O primeiro recebeu 150 mg de extrato de *G. max* contendo 60 mg de isoflavonas, por via oral a cada 12 horas, continuamente por 6 meses. O segundo grupo recebeu duas cápsulas, por via oral de 12 em 12 horas, continuamente, uma das quais continha 0,625 mg de estrogênios conjugados e outro, placebo. A partir do estudo verificou-se que as isoflavonas, de maneira similar aos estrogênios, aliviaram os sintomas climatéricos após o segundo mês de tratamento. Os

efeitos sobre os sintomas vasomotores foram semelhantes aos dos estrogênios durante os seis meses de tratamento, sem ocorrer alteração no pH e na mucosa vaginal e sem acarretar proliferação endometrial nas pacientes que receberam isoflavonas.^(23,24)

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Glycine+max&commonname=>>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J.A.C.; ROCHA, L.M.; SILVA, R.F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (3) FUKUDA, I.; TSUTSUI, M.; YOSHIDA, T.; TODA, T.; TSUDA, T.; ASHIDA, H. Oral toxicological studies of black soybean (*Glycine max*) hull extract: Acute studies in rats and mice, and chronic studies in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 3272–3278, 2011.
- (4) FISK, I. D.; GRAY, A. D.. Soybean (*Glycine max*) Oil Bodies and Their Associated Phytochemicals. **Journal of Food Science**, v. 76, p. 1349-1354, 2011.
- (5) KWON, S.; AHN, I.; KIM, S.; KONG, C.; CHUNG, H.; DO, M.; PARK, K. Anti-Obesity and Hypolipidemic Effects of Black Soybean Anthocyanins. **Journal of Medicinal Food**, v. 10, p. 552–556, 2007.
- (6) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c27c4b004f88be7e-b9fef9a71dcc661/Glycine+max+-+bula+Paciente.doc?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 19 fev. 2015.
- (7) TSOURONIS, C. Clinical effects of phytoestrogens. **Clin Obstet Gynecol**, v. 44, p. 836-842, 2001.
- (8) MOLL, M. *et al.* Fitoestrógenos: possibilidades terapêuticas. **Revista de Fitoterapia**, v. 1, n. 3, p. 165- 180, 2000.
- (9) BLOEDON, L. A. *et al.* Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**, v. 76, p. 1126-1137, 2002.
- (10) Yim, D. K.; Baracat, E. C.; Han, K. K.; Girão, M. J. B. C.; Panizzi, M. C. C. Efeitos da isoflavona na síndrome do climatério / The effects of isoflavone in climacteric syndrome. **Rev Bras Med**, v. 57, p. 21-24, 2000.
- (11) JU, Y. H. *et al.* Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. **Cancer Res**, v. 62, n. 9, p. 2474-2477, 2002.
- (12) DIVI, R. L.; CHANG, H. C.; DOERGE, D. R. Anti-thyroid isoflavones from soy bean. Isolation, characterization and mechanisms of action. **Biochem Pharmacol**, v. 54, p. 1087-1096, 1997.
- (13) CHOE, Y.; HA, T.; KO, K.; LEE, S.; SHIN, S.; KIM, H. Anthocyanins in the black soybean (*Glycine max* L.) protect U2OS cells from apoptosis by inducing autophagy via the activation of adenosyl monophosphate-dependent protein kinase. **Oncology Reports**, v. 28, p. 2049-2056, 2012.
- (14) KIM, Y.; YOON, H.; LEE, Y. D.; YOUN, D.; HA, T. J.; KIM, H.; LEE, J. Anthocyanin Extracts from Black Soybean (*Glycine max* L.) Protect Human Glial Cells Against Oxygen-Glucose Deprivation by Promoting Autophagy. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 20, p. 68-74, 2012.
- (15) KIM, S.; CHUNG, M. J.; HA, T. J.; CHOI, H. N.; JANG, S. J.; KIM, S. O.; CHUN, M. H.; DO, S. I.; CHOO, Y. K.; PARK, Y. I. Neuroprotective effects of black soybean anthocyanins via inactivation of ASK1–JNK/p38 pathways and mobilization of cellular sialic acids. **Life Sciences**, v. 90, p. 874–882, 2012.
- (16) GUTIERREZ, N.; GONZALES, R.; FRENICH, A.G.; VIDAL, J.L.M. Identification and quantification of the main isoflavones and other phytochemicals in soy based nutraceutical products by liquid chromatography–orbitrap high resolution mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1348, p. 125–136, 2014.
- (17) KIM, J.; KIM, E.; P, I.; YU, B.; LIM, J.D.; LEE, Y.; LEE, J.; KIM, S.; CHUNG, I. Isoflavones profiling of soybean [*Glycine max* (L.) Merrill] germplasms and their correlations with metabolic pathways. **Food Chemistry**, v. 153, p. 258–264, 2014.
- (18) OHA, H.; KANG, Y.; NA, T.; KIM, H.; PARK, J. S.; CHO, W.; LEE, M. Identification of daidzein as a ligand of retinoic acid receptor that suppresses expression of matrix metalloproteinase-9 in HaCaT cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 376, p. 107–113, 2013.
- (19) LIMA, S. M. R. R.; BERNARDO, B. F. A.; YAMADA, S. S.; REIS, B. F.; SILVA, G. M. D.; GALVAO, M. A. L. Effects of *Glycine max* (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Maturitas**, v. 78, p. 205–211, 2014.
- (20) LIMA, S. M. R. R.; YAMADA, S. S.; REIS, B. F.; POSTIGO, S.; SILVA, M. A. L. G.; AOKI, T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. **Maturitas**, v. 74, p. 252–258, 2013.
- (21) TANTRY, M. A.; KHAN, I. A. Saponins from *Glycine max* Merrill (soybean). **Fitoterapia**, v. 87, p. 49–56, 2013.

(22) UPMALIS, D. *et al.* Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Menopause**, v. 7, n. 4, p. 236-242, 2000.

(23) KAARI, C. **Efeitos da isoflavona nos sintomas climatéricos, na qualidade de vida, no trato genital e na mama de mulheres pós-menopáusicas.** 2003. 96 f. Tese (Doutorado em Ginecologia) - Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2003.

(24) KAARI, C. *et al.* Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. **Maturitas**, v. 53, p. 49-58, 2006.

Harpagophytum procumbens DC. e *Harpagophytum zeyheri* Ihlenf. & H. Hartmann

IDENTIFICAÇÃO

Família

Pedaliaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura Popular

Garra-do-diabo.⁽²⁾

Parte utilizada/ órgão vegetal

Raízes secundárias.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Alívio de dores articulares moderadas e lombalgia aguda.⁽²⁾

CONTRAINDICAÇÕES

A pacientes com cálculos biliares.⁽³⁾ É contraindicado para menores de 18 anos, lactantes, grávidas e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽⁴⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Dores articulares acompanhadas de edema das articulações, com eritema ou febre devem ser avaliadas pelo médico. Como precaução geral, pacientes com úlcera gástrica e duodenal, intestino irritável e litíase biliar não devem fazer uso desse fitoterápico. *H. procumbens* deve ser administrado com cautela a pacientes com afecções cardiovasculares.⁽⁴⁾

EFEITOS ADVERSOS

Diarreia,⁽⁵⁾ náusea, vômito, dor abdominal, cefaleia, tontura e reações alérgicas cutânea.⁽⁴⁾

Se ocorrerem as reações adversas mencionadas acima, um médico deverá ser consultado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observados efeitos induzidos pelo extrato de *H. procumbens* sobre o sistema enzimático citocromo P-450, sugerindo ausência de interação com fármacos metabolizados por essa via.⁽⁶⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsula e comprimido gastroresistentes contendo extrato seco padronizado (30 a 100 mg de harpagosídeo ou 45 a 150 mg de iridoides totais expressos em harpagosídeo).^(2,7)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Administrar 1-3 g de raízes ou quantidade equivalente de extrato aquoso ou hidroalcoólico.⁽³⁾

Extrato mole (2,5-4,0:1; etanol 70% v/v): 10 mL;

Extrato seco (1,5-2,5:1; água): 300 mg a 2,4 g, divididos em 2 a 3 doses diárias;

Extrato seco (5-10:1; água): 600 a 800 mg, divididos em 2 a 3 doses diárias;

Extrato seco (2,6-4: 1; etanol 30% v/v): 460 mg a 1,6 g, divididos em 2 a 4 doses diárias;

Extrato seco (1,5-2,1:1; etanol 40% v/v): 600 mg a 2,7 g, divididos em 2 a 3 doses diárias;

Extrato seco (3-5:1; etanol 60% v/v): 960 mg, dividido em 2 a 4 doses diárias;

Extrato seco (3-6:1; etanol 80% v/v): 300 mg, dividido em 3 doses diárias;

Extrato seco (6-12:1; de etanol 90% v/v): 90 mg, dividido em 2 doses diárias.⁽⁴⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Uso restrito a duas semanas.⁽⁴⁾

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre efeitos decorrentes de superdosagem. Em caso de administração acima das doses recomendadas, suspender o uso e manter o paciente em observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Iridoides glicosilados, cumarinas, flavonoides, fenilpropanoides, triterpenos e diterpenos.⁽⁸⁻¹³⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Extrato aquoso de *H. procumbens* causou ação anticonvulsivante.⁽¹⁵⁾ Extrato metanólico inibiu a COX-2,⁽¹⁶⁾ e o extrato hidroetanólico a 60%, a expressão de genes pró-inflamatórios e de citocinas pró-inflamatórias.^(14,17) Em estudo *in vitro* realizado com extrato hidroetanólico a 60% de *H. procumbens* houve atividades anti-inflamatória e analgésica periférica durante as fases aguda e crônica em ratos com artrite.⁽⁸⁾ Em estudos em ratos com aplicação do extrato hidroetanólico a 70% de *H. procumbens* produziu efeitos analgésicos promissores em animais com dores neuropática e pós-operatória.⁽¹⁸⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Em estudo duplo cego randomizado verificou-se que a administração de seis cápsulas (435 mg de pó seco de *H. procumbens*/cápsula) diariamente por quatro meses proporcionou eficácia e segurança comparável à diacereína, em pacientes com artrite no joelho e no quadril.⁽⁵⁾ Estudos clínicos possibilitaram verificar que os medicamentos contendo extrato de *H. procumbens* devem conter no mínimo 50 mg (dose diária) do iridoide glicosilado, harpagosídeo, para tratamento de osteoartrite e lombalgia.^(19,20,21)

Toxicológicos

Apesar de que a incidência de efeitos adversos, durante o tratamento com fitoterápicos à base de *Harpagophytum procumbens* é muito baixa, e efeitos mais graves não terem sido descritos, são necessários dados que possam garantir sua segurança com o uso prolongado.⁽²²⁾

(1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Harpagophytum+procumbens&commonname=>>. Acessado em: 06 maio 2016.

(2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02, de 13 de maio de 2014. Disponível em: <[in.gov.br](http://www.in.gov.br)>. Acesso em: 27 abr. 2015.

(3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 3, p. 182-193, 2007.

(4) EMA. European Medicines Agency. Community Herbal Monograph Products (HMPC). *Harpagophytum procumbens* DC. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059018.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2015.

(5) CHANTRE, P.; CAPPELAERE, A.; LEBLAN, D.; GUEDON, D.; VANDERMANDER, J.; FOURNIE, B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. **Phytomedicine**, v. 7, p. 177-183, 2000.

(6) MORADAI, M.; SUTER, A.; KORTENKAMP, A.; HEINRICH, M. The interaction potential of herbal medicinal products: a luminescence-based screening platform assessing effects on cytochrome P450 and its use with devil's claw (*Harpagophyti radix*) preparations. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, p. 429-438, 2011.

(7) GEORGIEV, M. I.; IVANOVSKA, N.; ALIPIEVA, K.; DIMITROVA, P.; VERPOORTE, R. Harpagoside: from Kalahari Desert to pharmacy shelf. **Phytochemistry**, v. 92, p. 8-15, 2013.

(8) ANDERSEN, M. L.; SANTOS, E. H. R.; SEABRA, M. L. V.; SILVA, A. A. B.; TUFIK, S. Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, p. 325-330, 2004.

(9) ANUATE, M. C.; TORRES, L. M.; MELLO, S. B. V. Effect of Isolated Fractions of *Harpagophytum procumbens* D.C. (Devil's Claw) on COX-1, COX-2 Activity and Nitric Oxide Production on Whole-Blood Assay. **Phytotherapy Research**, v. 24, p. 1365-1369, 2010.

(10) STICHER, O. Plant mono-, di- and sesquiterpenoids with pharmacological and therapeutic activity. In: WAGNER, H.; WOLFF, P. (Ed.). **New natural products with pharmacological, biological or therapeutic activity**. Berlin: Springer, p. 137-176, 1977.

- (11) CZYGAN, F. C. *et al.* Pharmazeutische-biologische Untersuchungen der Gattung *Harpagophytum* (Bruch.) DC ex Meissn. 1. Mitteilung: phytochemische Standardisierung von Tubern *Harpagophyti*. [Pharmaceutical-biological studies of the genus *Harpagophytum*. Part 1. Phytochemical standardization of tubera *harpagophyti*.]. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v. 117, p. 1431 1977.
- (12) KARIOTI, A.; FANI, E.; VINCIERI, F. F.; BILIA, A. R. Analysis and stability of the constituents of *Curcuma longa* and *Harpagophytum procumbens* tinctures by HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, p. 479–486, 2011.
- (13) QI, J.; LI, N.; ZHOU, J. H.; YU, B. Y.; QIU, S. X. Isolation and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Triterpenoids and a Monoterpenoid Glycoside from *Harpagophytum procumbens*. **Planta Med**, v. 76, p. 1892–1896, 2010.
- (14) CLARKSON, C.; STAERK, D.; HANSEN, S. H.; SMITH, P. J.; JAROSZEWSKI, J. W. Discovering New Natural Products Directly from Crude Extracts by HPLC-SPE-NMR: Chinane Diterpenes in *Harpagophytum procumbens*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 4, 2006.
- (15) MAHOMED, I. M.; OJEWOLE, J. A. O. Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC [Pedaliaceae] secondary root aqueous extract in mice. **Brain Research Bulletin**, v. 69, p. 57–62, 2006.
- (16) EBRAHIM, N.; UEBEL, R. A.; Direct inhibition of cyclooxygenase-2 enzyme by na extract of *Harpagophytum procumbens*, harpagoside and harpagide. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, p. 2209-2212, 2011.
- (17) FIEBICH, B. L.; MUNOZ, E.; ROSE, T.; WEISS, G.; MCGREGOR, G. P. Molecular Targets of the Antiinflammatory *Harpagophytum procumbens* (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. **Phytother Res**, v. 26, p. 806–811, 2012.
- (18) LIM, D. W.; KIM, J. G.; HAN, D.; KIM, Y. T. Analgesic Effect of *Harpagophytum procumbens* on Postoperative and Neuropathic Pain in Rats. **Molecules**, v. 19, p. 1060-1068, 2014.
- (19) CHRUBASIK, S.; CONRADT, C.; BLACK, A. The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. **Phytomedicine**, v. 10, p. 613–623, 2003.
- (20) CHRUBASIK, S.; CONRADT, C.; ROUFOGALIS, B. D. Effectiveness of *Harpagophytum* Extracts and Clinical Efficacy. **Phytother Res**, v. 18, p. 187–189, 2004.
- (21) CHRUBASIK, J. E.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S. Evidence of Effectiveness of Herbal Antiinflammatory Drugs in the Treatment of Painful Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. **Phytother Res**, v. 21, p. 675–683, 2007.
- (22) VLACHOJANNIS, J.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S. Systematic Review on the Safety of *Harpagophytum* Preparations for Osteoarthritic and Low Back Pain. **Phytother Res**, v. 22, p. 149–152, 2008.
- (23) MAHOMED, I. M.; OJEWOLE, J. A. O. Analgesic, Antiinflammatory and Antidiabetic Properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) Secondary Root Aqueous Extract. **Phytother Res**, v. 18, p. 982–989, 2004.
- (24) CHANTRE,, P.; CAPPELAERE, A.; LEBLAN, D.; GUEDON, D.; VANDERMANDER, J.; FOURNIE, B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. **Phytomedicine**, v.7, is. 3, p. 177–183, 2000.

Hypericum perforatum L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Hypericaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Erva-de-são-joão, hipérico.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Planta inteira com parte aérea florida.^(2,3)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Indicado para o tratamento dos estados depressivos leves a moderados.⁽⁴⁻¹⁷⁾**CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico não devem fazer uso. Não usar em episódios de depressão grave. Esse fitoterápico é contraindicado para crianças abaixo de seis anos.⁽³⁾

Não existem dados disponíveis sobre o uso de *H. perforatum* na gravidez e na lactação, porém há relatos que o extrato pode inibir a secreção de prolactina, portanto, não se recomenda seu uso em mulheres grávidas e lactantes.⁽³⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Deve evitar-se a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas quando do uso desse fitoterápico, principalmente sem proteção, devido ao efeito fotosensibilizante de *H. perforatum*.⁽¹⁸⁾ Não há restrições para o uso de *H. perforatum* por pessoas que operam veículos e máquinas.⁽¹⁹⁾ A administração do fitoterápico deve ser cuidadosa em pacientes utilizando medicamentos de uso contínuo. Em casos de hipersensibilidade ao fitoterápico, recomenda descontinuar-se o uso e consultar um médico.⁽¹⁹⁾

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas, esse fitoterápico está incluído na categoria de risco C, ou seja, não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Portanto, esse fitoterápico não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.⁽²⁰⁾

EFEITOS ADVERSOS

O uso de fitoterápicos à base de extratos de *H. perforatum* pode causar reações fotossensibilizantes.⁽²¹⁾ Em casos raros, podem aparecer irritações gastrointestinais, reações alérgicas, fadiga e agitação.⁽⁷⁻¹⁷⁾ Os extratos de *H. perforatum* são geralmente bem tolerados com incidência de reações adversas em torno de 0,2% dos casos avaliados em estudos clínicos. As reações adversas gastrointestinais podem ser minimizadas ao administrar o fitoterápico após as refeições.^(7,10,17)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É bem tolerado em uso clínico, mas há evidências de interações significativas com alguns fármacos: como ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa, prejudicando os efeitos desses. Isso ocorre devido à indução pelo *H. perforatum* da via metabólica envolvendo o citocromo P-450.⁽¹⁹⁾

A associação de *H. perforatum* com inibidores da MAO são contraindicados, assim como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina.⁽²²⁾ A combinação de *H. perforatum* com outros fármacos antidepressivos convencionais, tais como os antidepressivos tricíclicos ou fluoxetina, não é recomendada, exceto sob supervisão médica.⁽²³⁾

Há inúmeros relatos que possibilitam concluir que extratos de *H. perforatum* estimulam as enzimas hepáticas que realizam o metabolismo de drogas e podem reduzir os níveis séricos e eficácia terapêutica de outros medicamentos.⁽²⁴⁻²⁸⁾ A coadministração de teofilina e extrato de *H. perforatum* reduziu o nível sérico de teofilina em paciente, requerendo aumento da dose.⁽²⁴⁾ A administração concomitante de *H. perforatum* e digoxina reduziu as concentrações séricas de digoxina após 10 dias de tratamento.⁽²⁵⁾ A diminuição das concentrações séricas de ciclosporina, varfarina e fenoprocumarina foi observada em pacientes que foram tratados concomitantemente com extratos de *H. perforatum*.⁽²⁶⁾ O uso concomitante de *H. perforatum* em cinco pacientes com inibidores da recaptção da serotonina resultou em sintomas de excesso de serotonina.⁽²⁷⁾ Foi divulgado um relatório sobre a interação significativa de drogas com o *H. perforatum* e indinavir, inibidor da protease, usado para tratar infecções por HIV.⁽²⁸⁾ O *H. perforatum* reduziu substancialmente as concentrações plasmáticas de indinavir, devido à indução da via metabólica do citocromo P-450. Como consequência, a utilização concomitante de *H. perforatum* e inibidores da protease ou inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos não

é recomendada, e pode resultar em concentrações sub-terapêuticas de drogas anti-retrovirais, levando à perda da atividade virucida e o desenvolvimento de resistência.⁽²⁸⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo extrato seco e tintura.^(18,29,30)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto: 0,8 a 1,2 mL da tintura 3 vezes ao dia. Extrato seco (300 mg, 3 vezes ao dia).^(5,7,8,13,17,18)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Tal como acontece com outras drogas antidepressivas, a observação dos efeitos terapêuticos de *H. perforatum* podem requerer 2-4 semanas de tratamento.⁽¹⁸⁾

SUPERDOSAGEM

Tratamentos com raios ultravioleta ou exposição prolongada à luz solar devem ser evitados durante o tratamento com *H. perforatum*, devido à ocorrência de fotossensibilização em indivíduos sensíveis a luz.⁽¹⁸⁾

Em animais, foi observado aumento da fotossensibilidade. Se ocorrer superdosagem em seres humanos, deve-se proteger a pele dos raios solares ou ultravioleta por duas semanas. Porém, caso ocorra ingestão de doses excessivas, deve-se provocar o esvaziamento gástrico logo após o acidente. Em doses maciças, foram relatadas alterações do ritmo cardíaco, da visão, depressão, estados de confusão mental, alucinação e psicose. Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.⁽¹⁹⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Antraquinonas e flavonoides.⁽²⁹⁻³²⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Apesar das inibições da MAO e COMT terem sido demonstradas em ensaios *in vitro* com frações de

extratos, hipericina e flavonas, com os estudos concluiu-se que o efeito antidepressivo do *H. perforatum* não pode ser explicado por inibição da MAO. Outros possíveis mecanismos incluem a ação do extrato em modular a produção de citocinas, a expressão de receptores serotoninérgicos e o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal.⁽³³⁻³⁸⁾

Toxicológicos

Estudos relacionados à toxicidade aguda e doses repetidas não apresentaram efeitos tóxicos. Foram observados resultados positivos para o extrato etanólico no teste de AMÉS relacionados à quercetina, considerados fracos e irrelevantes para humanos. Não foram observados sinais de mutagenicidade em testes *in vitro* e *in vivo*.⁽²⁰⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Estudo de metanálise com 23 estudos randomizados, duplo cegos, constituído de 1.757 pacientes com depressão de leve a moderada, foi realizado para determinar a efetividade de *Hypericum perforatum*. Concluiu-se que o *H. perforatum* foi significativamente superior ao placebo com poucos efeitos adversos em relação aos antidepressivos padrões.⁽³⁹⁾

Toxicológicos

Foram relatados efeitos que podem estar relacionados ao uso desse fitoterápico, tais como: reações alérgicas dermatológicas, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinais e geniturinárias em pequena a média escala, geralmente reversíveis com a suspensão do tratamento.⁽³⁹⁾

REFERÊNCIAS

- (1) TROPICOS. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/7800012?tab=synonyms>>. Acesso em: 03 maio. 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral**: Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag. 2005.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 149-171, 2004.
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth revision (ICD-10)**. Geneva: World Health Organization, vol. 1, 1992.
- (5) ERNST, E. St John's wort, an antidepressant? A systematic, criteria-based review. **Phytomedicine**, v. 2, p. 67-71, 1995.
- (6) LAAKMANN, G. *et al.* St John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, supl. 1, p. S54-S59, 1998.
- (7) LINDE, K. *et al.* St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. **British Medical Journal**, v. 313, p. 253-258, 1996.
- (8) MAISENBACHER, H. J. *et al.* Therapie von Depressionen in der Praxis. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit *Hyperici herba*. **Natura Medica**, v. 7, p. 394-399, 1992.
- (9) PIESCHL, D. *et al.* Zur Behandlung von Depressionen. Verblindstudie mit einem pflanzlichen Extrakt Johanniskraut. **Therapiewoche**, v. 39, p. 2567-2571, 1989.
- (10) SCHRADER, E. *et al.* *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebocontrolled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. **Human Psychopharmacology**, v. 13, p. 163-169, 1998.
- (11) SCHULTZ, H.; JOBERT, M. Effects of *Hypericum* extract on the sleep EEG in older volunteers. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, supl. 1, p. S39-S43, 1994.
- (12) SCHULTZ, H. *et al.* Clinical trials with phytopharmacological agents. **Phytomedicine**, v. 4, p. 379-387, 1997.
- (13) VOLZ, H. P. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients - an overview. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 72-76, 1997.
- (14) VORBACH, E. U.; ARNOLDT, K. H.; HÜBNER, W. D. Efficacy and tolerability of St John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 81-85, 1997.
- (15) WHEATLEY, D. LI 160, an extract of St John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 77-80, 1997.
- (16) WHEATLEY, D. *Hypericum* extract: potential in the treatment of depression. **CNS Drugs**, v. 9, p. 431-440, 1998.
- (17) WOELK, H. *et al.* Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drugmonitoring study with 3250 patients. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, supl. 1, p. S34-S38, 1994.
- (18) BLUMENTHAL, M, BUSSE W. R.; GOLDBERG, A.; GRUENWALD, J; HALL, T.; RIGGINS, C. W.; RISTER R. S.; eds. KLEIN, S.; RISTER, R. S. trans. **The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide Herbal Medicines**. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication, 1998.
- (19) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fwps%2Fwcm%2Fconnect%2F95fb45804f88c0afba2dff9a71dcc661%2FHypericum%2Bperforatum%2B-%2Bbula%2BProfessional%2Bde%2Bsa%25C3%25BAde.docx%3FMOD%3DAJPERES&ei=Z9frVNzgE6XksASC14GYDg&usg=AFQjCNGJPcdFR9nuhUt05L7SRf9kMqTUoQ&sig2=s4pEUIKsfD55hF7J6W5pvg>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (20) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC)**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059149.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (21) SIEGERS, C. P. *et al.* Zur Frage der Phototoxizität von *Hypericum*. **Nervenheilkunde**, v. 12, p. 320-322, 1993.
- (22) KONIG, C. D. *Hypericum perforatum* L. (*gemeines Johanniskraut*) als *Therapeutikum bei depressiven Verstimmungszuständen - eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln?* [Dissertation]. Basel: University of Basel, 1993.
- (23) COTT, J. M. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract.

- Pharmacopsychiatry**, v. 30, supl. 1, p. S108-S112, 1997.
- (24) Nebel, A. *et al.* Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 502, 1999.
- (25) Johne A.; Brockmüller, J.; Bauer, S.; Maurer, A.; Langheinrich, M.; Roots, I.. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). **Clin Pharmacol Ther.** 66:338-45.1999
- (26) ERNST, E. Second thoughts about safety of St John's wort. **Lancet**, v. 354, p. 2014-2016, 1999.
- (27) LANTZ, M. S.; BUCHALTER, E.; GIAMBANCO, V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 12, p. 7-10, 1999.
- (28) PISCITELLI, S. C. *et al.* Indinavir concentrations and St John's wort. **Lancet**, v. 355, p. 547-548, 2000.
- (29) American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) Monograph. Herbalgram: **The Journal of the American Botanical Council and the Herb Research Foundation**. 40:1-16. 1997.
- (30) BISSET, N. G. **Herbal drugs and phytopharmaceuticals**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
- (31) BLASCHEK, W. *et al.* (Ed.). **Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K**. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (32) NAHRSTEDT, A.; BUTTERWECK, V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 129-134, 1997.
- (33) COTT, J. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. **Pharmacopsychiatry**, v. 30 p. 108-112, 1997.
- (34) CHATTERJEE, S.; NOLDNER, M.; KOCH, E. *et al.* Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extract and hyperforin: the neglected possibility. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, p. 7-15, 1998.
- (35) BUTTERWECK, V.; WALL, A.; LIEFLANDER-WULF, U. *et al.* *In vitro* receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. **Psychopharmacol**, v. 162, p. 193-202, 2002.
- (36) PETROVIC, S.; MULLER, W. Pharmacological profile of *hypericum* extract; effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. **Arzneimittelforschung**, v. 45, p. 1145-1148, 1995.
- (37) MULLER, W.; ROSSOL, R. Effects of *Hypericum* extract on the expression of serotonin receptors. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, p. 63-64, 1994.
- (38) HOLZTL, J. Investigations about antidepressant and mood changing effects of *Hypericum perforatum*. **Planta Med**, v. 55, p. 601-602, 1989.
- (39) HAMMERNESS, P.; BASCH, E.; ULBRICHT, C.; BARRETTE, E..P.; FOPPA, I.; BASCH, S.; BENT, S.; BOON, H.; ERNST, E. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. **Psychosomatics**, v. 44, p. 4, 2003.

Lippia sidoides Cham.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Verbenaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Alecrim-pimenta, alecrim-bravo.^(2,3,4)**Parte utilizada/órgão vegetal**Folhas e flores.⁽²⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Anti-inflamatório, antisséptico da cavidade oral, afecções da pele e couro cabeludo. Antisséptico tópico, antimicótico e escabicida.⁽²⁾**CONTRAINDICAÇÕES**A infusão não deve ser usada em inalações devido à ação irritante dos componentes voláteis. Não usar a tintura em gestantes, em lactantes, crianças menores de dois anos, alcoolistas e diabéticos. O sabonete líquido é contraindicado para pessoas com problemas de hipersensibilidade ao fitoterápico.⁽²⁾**PRECAUÇÕES DE USO**Não engolir o produto após o bochecho e gargarejo.⁽²⁾ Manter fora do alcance de crianças.**EFEITOS ADVERSOS**A infusão pode provocar suave sensação de ardor na boca e alterações no paladar. A aplicação tópica da tintura pode provocar ardência.⁽²⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

FORMAS FARMACÊUTICASInfusão (2-3 g), tintura (1:5, etanol 70%),⁽²⁾ colutório à base do óleo essencial,⁽⁵⁻¹²⁾ gel contendo óleo essencial e gel-creme contendo óleo essencial e sabonete líquido.^(2,13-20, 21)**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)***Uso externo*

Infuso (2-3 colheres de chá em 150 mL de água): fazer bochechos e/ou gargarejos duas a três vezes ao dia.

Tintura: após higienização, aplicar 10 mL da tintura diluída em 75 mL de água, com auxílio de algodão, três vezes ao dia. Fazer bochechos ou gargarejos com 10 mL da tintura diluída em 75 mL de água, três vezes ao dia.

Gel: aplicar nas áreas afetadas de uma a três vezes ao dia.

Sabonete líquido: durante o banho, aplicar na área afetada, deixando o sabonete em contato por 10 minutos. Lavar com água corrente.⁽²⁾**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**O uso foi considerado seguro para enxaguatórios, géis e colutórios com até 10% de óleo essencial em períodos de 7 a 30 dias, de três meses e um ano.^(5,6,10,19,22)**SUPERDOSAGEM**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASÓleo essencial (timol, carvacrol), triterpenoides,^(3,22-24) naftoquinonas,⁽³⁾ taninos e flavonoides.⁽³⁾**INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA****Ensaios não-clínicos***Farmacológicos*O óleo essencial de *L. sidoides* apresentou atividade antifúngica diante de cinco cepas de *Candida albicans*⁽²⁵⁻²⁹⁾ e atividade antibacteriana diante de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.^(23,30,31)

Toxicológicos

O óleo essencial de *L. sidoides* não induziu alterações histológicas, hematológicas ou bioquímicas quando administrado por via oral em ratos.⁽²⁵⁾ Quando administrado em fêmeas de camundongos, por via oral, não foram detectadas alterações comportamentais nem mortalidade.⁽³²⁾

A avaliação da atividade citotóxica *in vitro* foi relatada para o óleo essencial o qual foi considerado de baixa toxicidade frente a células de mamíferos nas concentrações de 15,6 a 250 µg/mL no ensaio de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) e não inibiu o crescimento dessa linhagem celular em concentrações abaixo de 0,5 mg/mL.^(26,33) Entretanto, num estudo com as mesmas concentrações considerou-se o óleo essencial relativamente citotóxico.⁽³⁴⁾

O óleo essencial foi avaliado diante de células HeLa (células de carcinoma cervical humano) e apresentou toxicidade,⁽³⁵⁾ obtendo-se valores de IC₅₀ em 24 e 48h, respectivamente, de 0,34 e 0,55 mg/mL.⁽³³⁾ Na mesma linhagem celular, o óleo essencial foi considerado moderadamente tóxico, uma vez que promoveu 57,8% de viabilidade celular.⁽³⁶⁾ Em um estudo com óleo essencial de diferentes amostras de *L. sidoides*, os valores de IC₅₀ para células HeLa variaram de 15,3 a ≥ 200 µg/mL.⁽³⁷⁾

Nos estudos de toxicidade aguda do óleo essencial das folhas em dose única via oral, em camundongos, foram observados valores de DL₅₀ que variaram de 0,1 a 7,1 g/kg.^(33,38,39) Quando realizada a re-exposição dos animais, a DL₅₀ passou a 1,8 g/kg.⁽³³⁾ Ainda foram observados sintomas após a administração do óleo essencial como letargia e anestesia.⁽³⁹⁾ Nas doses de 0,15; 0,3; 0,6; 1,25; 2,5; 5 e 10 g/kg foram observadas taquicardia e perda de peso e na dose de 6 g/kg os animais apresentaram espasmos, piloereção, coma, arritmia, seguido de morte após o 50º dia.⁽³³⁾ A administração do óleo essencial nas doses de 0,1 a 3 g/kg induziu miotonia, taquipneia e dispneia, não demonstrando outros sinais de toxicidade até 3 g/kg.⁽³⁸⁾ Outro estudo não observou alterações comportamentais até a dose de 0,5 g/kg.⁽⁴⁰⁾

A exposição de camundongos ao óleo essencial das folhas por via oral, em um período de 30 dias, utilizando-se a dose de 117,95 mg/kg/dia não produziu toxicidade. O peso corporal e os parâmetros bioquímicos analisados, creatinina, ureia, TGO e TGP, não foram significativamente afetados pelo tratamento. Adicionalmente, a avaliação histopatológica do fígado, rins, pulmões, coração e baço não revelou alterações.^(38,41,42)

A irritação dérmica pelo óleo essencial das folhas foi estudada no modelo de edema de orelha em camundongos, induzido por xileno. Foram aplicados 25 µL do óleo essencial *in natura*, que apresentou efeito edematogênico e foi considerado pró-inflamatório.⁽⁴³⁾ Entretanto a alcoolatura de *L. sidoides*

foi considerada como não irritante na avaliação da toxicidade dérmica.⁽⁴³⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

O uso tópico de um enxaguatório bucal contendo óleo essencial das folhas de *L. sidoides* nas concentrações de 0,6%, 0,8%, 1% e 1,2% foi avaliado em humanos (Fase I). A concentração de 0,8% mostrou maior redução do crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC) de *Streptococcus mutans*. Também foi avaliado o uso de gel contendo o óleo essencial das folhas nas concentrações de 0,6%; 0,8%; 1%; 1,2% e 1,4%, e a concentração de 1,4% mostrou maior redução do crescimento de *Streptococcus mutans*.⁽⁷⁾

O efeito sobre o índice de placa e índice gengival bem como o acúmulo de placa bacteriana sobre os dentes foi avaliado para um colutório contendo o óleo essencial de *L. sidoides* durante 28 dias, administrado sob a forma de bochecho. O estudo foi randomizado, cego e os pacientes foram distribuídos em quatro grupos (Fase II). Os índices de placa gengival foram determinados em todos os pacientes antes e após o tratamento, tendo sido observada redução do índice de placa e do índice gengival para os colutórios dos grupos tratados e controle positivo (clorexidina), quando comparados ao placebo.⁽¹¹⁾

Um enxaguatório bucal com 1% de óleo essencial foi avaliado em pacientes de 17 a 63 anos de idade, com tratamento na forma de bochecho com 15 mL do enxaguatório, por 30 s, duas vezes ao dia durante sete dias. O grupo tratado com o enxaguatório à base de óleo essencial apresentou redução do índice de placa gengival e do sangramento gengival similar ao controle positivo de clorexidina.⁽⁵⁾ Outro estudo randomizado, controlado e duplo cego também avaliou um enxaguatório bucal contendo 1% de óleo essencial no mesmo protocolo de dose e frequência de administração descrito acima, e duração do tratamento de 30 dias, com pacientes de 18 a 69 anos. O uso do enxaguatório diminuiu a contagem de *Streptococcus mutans*, de forma semelhante ao controle positivo, sendo reduzidos também os índices de placa gengival e de sangramento gengival no 7º e 30º dia após o início do tratamento.⁽²²⁾

Um enxaguatório e um gel contendo óleo essencial das folhas tiveram a eficácia comparada com enxaguatório e gel de clorexidina, utilizando-se bochechos com 5 mL durante 1 minuto, enquanto que para a administração do gel foram utilizadas moldes individuais por quatro minutos. O estudo foi randomizado em 100 pacientes pediátricos, que foram observados por um ano. Foi observado que a melhor concentração do enxaguatório foi a 0,8% e a melhor concentração para o gel foi a de 1,4%, com redução da carga bacteriana de *Streptococcus mutans*.⁽¹⁰⁾

Outro ensaio randomizado duplo-cego com gel contendo o óleo essencial, também a 10%, foi realizado em pacientes, com escovação dos dentes com o gel em comparação com um creme dental comercial, ambos por 21 dias. O gel em teste reduziu o acúmulo de placa de forma similar ao creme dental comercial.⁽²⁰⁾

Um estudo randomizado com o extrato de *L. sidoides*, aplicado na forma de colutório, foi comparado com uma preparação contendo extrato aquoso de *Matricaria recutita* Linn. Houve remissão completa ou parcial da mucosite em 94% dos pacientes tratados com o colutório a base de *L. sidoides* e os resultados obtidos na avaliação de dor e xerostomia foram similares em ambos os grupos.⁽¹²⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Lippia+sidoides&commonname=>>>. Acessado em: 03 maio. 2016.
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, D. F: Anvisa, 2011. 126 p.
- (3) ALMEIDA, M. C. S.; ALVES, L. A.; SOUZA, L. G. S.; MACHADO, L. L.; MATOS, M. C.; OLVEIRA, M. C. F.; LEMOS, T. L. G. Flavonoides e outras substâncias de *Lippia sidoides* e suas atividades antioxidantes. **Química Nova**, v. 33, p. 1877-1881, 2010.
- (4) COSTA, S. M. O.; LEMOS, T. L. G.; PESSOA, O. D. L.; ASSUNÇÃO, J. C. C.; BRAZ-FILHO, R. Constituintes químicos de *Lippia sidoides* (Cham.) Verbenaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 66-67, 2002.
- (5) BOTELHO, M. A.; DOS SANTOS, R. A.; MARTINS, J. G.; CARVALHO, C. O.; PAZ, M. C.; AZENHA, C. Comparative effect of an essential oil mouth rinse on plaque, gingivitis and salivary *Streptococcus mutans* levels: a double blind randomized study. **Phytother Res**, v. 23, n 9, p. 1214-1219, 2009.
- (6) BOTELHO, M. A. S. **Eficácia do Alecrim pimenta (*Lippia sidoides*) e do neem (*Azadirachta indica*) no controle da placa bacteriana e gengivite: um ensaio clínico controlado randomizado**. 2005. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.
- (7) LOBO, P. L. D.; FONTELES, C. S. R.; DE CARVALHO, C. B. M.; DO NASCIMENTO, D. F.; DA CRUZ FONSECA, S. G.; JAMACARU, F. V. F. Dose-response evaluation of a novel essential oil against *Mutans streptococci in vivo*. **Phytomedicine**, v. 18, n. 7, p. 551-556, 2011.
- (8) BOTELHO, M. A.; BEZERRA FILHO, J. G.; CORREA, L. L.; DA CRUZ, F. S. G.; MONTENEGRO, D.; GAPSKI, R.; CASTRO, B. G. A.; HEUKELBACH, J. Effect of a novel essential oil mouthrinse without alcohol on gingivitis: A double-blinded randomized controlled trial. **Journal of Applied Oral Science**, v. 15, n. 3, p. 175-180, 2007.
- (9) PEREIRA, S. L.; PRAXEDES, Y. C.; BASTOS, T. C.; ALENCAR, P. N.; COSTA, F. N. Clinical effect of a gel containing *Lippia sidoides* on plaque and gingivitis control. **Eur J Dent**, v. 7, n. 1, p. 28-34. 2013.
- (10) LOBO, P. L. D. **Avaliação in vivo do óleo essencial de *Lippia sidoides* nas apresentações farmacêuticas: bochecho, gel e dentifício, frente aos**

- Streptococcus mutans* em crianças com cárie. 2009. Tese. (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009
- (11) SOUSA, A. A. **Avaliação clínica do efeito de colutórios à base de *Myracrodruon urundeuva* Allemão e *Lippia sidoides* Cham. sobre o biofilme dental e a gengivite.** 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2005.
- (12) ALBUQUERQUE, A. C. L. **Ensaio clínico randomizado avaliar a eficácia da *Lippia sidoides* Cham. na prevenção e tratamento de mucosite.** 2010. Tese (Doutorado em Odontologia - Diagnóstico Bucal) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.
- (13) LOBO, P. L. D. **Avaliação *in vivo* do óleo essencial de *Lippia sidoides* nas apresentações farmacêuticas: bochecho, gel e dentifrício, frente aos *Streptococcus mutans* em crianças com cárie.** 2009. Tese. (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.
- (14) BOTELHO, M. A. **Estudo do efeito do gel de alecrim pimenta (*Lippia sidoides*) e aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) e seus princípios ativos isolados na doença periodontal experimental.** 2007. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.
- (15) VERAS, H. N. H.; ARARUNA, M. K. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; KERNTOPF, M. R.; BOTELHO, M. A.; MENEZES, I. R. A. Topical Antiinflammatory Activity of Essential Oil of *Lippia sidoides* Cham: Possible Mechanism of Action. **Phytotherapy Research**, v. 27, p. 179–185, 2013.
- (16) BOTELHO, M. A. S. **Eficácia do Alecrim pimenta (*Lippia sidoides*) e do neem (*Azadirachta indica*) no controle da placa bacteriana e gengivite: um ensaio clínico controlado randomizado.** 2005. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.
- (17) FONTENELLE, R. O. S.; MORAIS, S. M.; BRITO, E. H. S.; KERNTOPF, M. R.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; TOME, A. R.; QUEIROZ, M. G. R.; NASCIMENTO, N. R. F.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Chemical composition, toxicological aspects and antifungal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, p. 934–940, 2007.
- (18) MONTEIRO, M. V. B.; LEITE, A. K. R. M.; BERTINI, L. M.; MORAIS, S. M.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. Leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 378–382, 2007.
- (19) PEREIRA, S. L.; PRAXEDES, Y. C.; BASTOS, T. C.; ALENCAR, P. N.; COSTA, F. N. Clinical effect of a gel containing *Lippia sidoides* on plaque and gingivitis control. **Eur J Dent**, v. 7, n. 1, p. 28-34, 2013
- (20) CARVALHO RODRIGUES, I. S.; TAVARES, V. N.; DA SILVA PEREIRA, S. L.; DA COSTA, F. N. Antiplaque and antigingivitis effect of *Lippia sidoides*. A double-blind clinical study in humans. **J Appl Oral Sci**, v. 17, n. 5, p. 404-407, 2009.
- (21) CARVALHO, C. O.; CHAGAS, A. C.; COTINGUIBA, F.; FURLAN, M.; BRITO, L. G.; CHAVES, F. C. The anthelmintic effect of plant extracts on *Haemonchus contortus* and *Strongyloides venezuelensis*. **Vet Parasitol**, v. 183, n. 3-4, p. 260-268, 2012.
- (22) BOTELHO, M. A.; DOS SANTOS, R. A.; MARTINS, J. G.; CARVALHO, C. O.; PAZ, M. C.; AZENHA, C. Comparative effect of an essential oil mouthrinse on plaque, gingivitis and salivary *Streptococcus mutans* levels: a double blind randomized study. **Phytother Res**, v. 23, n. 9, p. 1214-1219, 2009.
- (23) VERAS, H. N. H.; RODRIGUES, F. F. G.; COLARES, A. V.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; BOTELHO, M. A.; COSTA, J. G. M. Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. **Fitoterapia**, v. 83, p. 508–512, 2012.
- (24) CARVALHO, C. O. **Eficácia de extratos vegetais em nematódeos parasitas: avaliação *in vitro* em *Haemonchus contortus* e avaliação *in vivo* em *Strongyloides venezuelensis*.** 2011. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2011.
- (25) VASCONCELOS, A. L. F. C. **Avaliação da atividade anti-helmíntica dos óleos essenciais de *Lippia sidoides* e *Croton zehntneri* sobre nematódeos gastrintestinais de ovinos.** 2006. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2006.
- (26) FARIAS, E. M. F. G.; XIMENES, R. M.; MAGALHÃES, L. P. M.; CHIAPPETA, A. D. A.; DE SENA, K. X. D. F. R.; DE ALBUQUERQUE, J. F. C. Antifungal activity of *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) against clinical isolates of *Candida* species. **J Herbal Med**, v. 2, n. 3, p. 63-67, 2012.
- (27) FERNANDES, L. P.; TURATTI, I. C. C.; LOPES, N. P.; FERREIRA, J. C.; CANDIDO, R. C.; OLIVEIRA, W. P. Volatile retention and antifungal properties of spray-dried microparticles of *Lippia sidoides* essential oil. **J of Therm Anal Calorim**, v. 94, n. 2, p. 461-467, 2008.

- (28) BOTELHO, M. A.; NOGUEIRA, N. A. P.; BASTOS, G. M.; FONSECA, S. G. C.; LEMOS, T. L. G.; MATOS, F. J. A. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. **B J Med Biol Res**, v. 40, n. 3, p. 349-356, 2007.
- (29) TANGARIFE-CASTAÑO, V.; CORREA-ROYERO, J.; ZAPATA-LONDOÑO, B.; DURÁN, C.; STANSHENKO, E.; MESA-ARANGO, A. C. Anti-*Candida albicans* activity, cytotoxicity and interaction with antifungal drugs of essential oils and extracts from aromatic and medicinal plants. **Infectio**, v. 15, n. 6, p. 160-167, 2011.
- (30) OLIVEIRA, F. P.; LIMA, E. O.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. P.; SOUZA, E. L.; SANTOS, B. H. C.; BARRETO, H. M. Effectiveness of *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) essential oil in inhibiting the growth of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical material. **Rev Bras Farmacogn**, v. 16, n. 4, p. 510-516, 2006.
- (31) CASTRO, C. E.; RIBEIRO, J. M.; DINIZ, T. T.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, L. C.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R. Antimicrobial activity of *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) essential oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 3, p. 293-297, 2011.
- (32) GOMES, G. A.; MONTEIRO, C. M. O.; JULIÃO, L. S.; MATURANO, R.; SENRA, T. O. S.; ZERINGOTA, V.; MATOS, F. C. R. S.; DAEMON, E.; CARVALHO, M. G. Acaricidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* on unengorged larvae and nymphs of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and *mblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). **Experimental Parasitology**, v. 137, p. 41-45, 2014.
- (33) MOTA, M. L. **Atividade antimalárica de plantas medicinais da biorregião do Araripe-CE em modelo murino - *Plasmodium berghei***. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.
- (34) CARVALHO RODRIGUES, I. S.; TAVARES, V. N.; DA SILVA PEREIRA, S. L.; DA COSTA, F. N. Antiplaque and antigingivitis effect of *Lippia sidoides*. A double-blind clinical study in humans. **J Appl Oral Sci**, v. 17, n. 5, p. 404-407, 2009.
- (35) MOTA, M. L.; LOBO, L. T.; COSTA, J. M.; COSTA, L. S.; ROCHA, H. A.; ROCHA E SILVA, L.F.; POHLIT, A. M.; NETO, V. F. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of essential oils and chemical components from three medicinal plants found in northeastern Brazil. **Planta Med**, v. 78, n. 7, p. 658-664, 2012.
- (36) SOUSA, A. A. **Avaliação clínica do efeito de colutórios à base de *Myracrodruon urundeuva* Allemão e *Lippia sidoides* Cham. sobre o biofilme dental e a gengivite**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2005.
- (37) BORGES, A. R.; AIRES, J. R. A.; HIGINO, T. M. M.; MEDEIROS, M. G. F.; CITÓ, A. M. G. L.; LOPES, J. A. D.; FIGUEIREDO, R. C. B. Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 132, p. 123-128, 2012.
- (38) ALBUQUERQUE, A. C. L. **Ensaio clínico randomizado avaliar a eficácia da *Lippia sidoides* Cham. na prevenção e tratamento de mucosite**. 2010. Tese (Doutorado em Odontologia - Diagnóstico Bucal) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.
- (39) MOTA, M. L.; LOBO, L. T. C.; COSTA, J. G. M.; COSTA, L. S.; ROCHA, H. A. O.; SILVA, L.F.R.; POHLIT, A.M.; NETO, V. F. A. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of essential oils and chemical components from three medicinal plants found in northeastern Brazil. **Planta Medica**, v. 78, p. 658-664, 2012.
- (40) MONTEIRO, V. B. M.; LEITE, K. R. M. A.; BERTINI, M. L.; MORAIS, M. S.; NUNES-PINHEIRO, C. S. D. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. leaves. **J Ethnopharmacol**, v. 111, n. 2, p. 378-3782, 2007.
- (41) FONTENELLE, R. O. S. **Efeito antifúngico de óleos essenciais de *Lippia sidoides* Cham., *Croton argyrophyloides* Muell., *Croton zehntneri* Pax et Hoffm., *Croton nepetaefolius* Baill.e de seus principais constituintes contra dermatófito e *Candida* spp. isolados de cães**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2008.
- (42) OLIVEIRA, M. L. M.; BEZERRA, B .M. O.; LEITE, L. O.; GIRÃO, V. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Topical continuous use of *Lippia sidoides* Cham. Essential oil induces cutaneous inflammatory response, but does not delay wound healing process. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 153, p. 283-289, 2014.
- (43) MEDEIROS, M. G. F.; SILVA, A. C.; CITÓ, A. M. G. L.; BORGES, A. R.; LIMA, S. G.; LOPES, J. A. D.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q. *In vitro* antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, v. 60, p. 237-241, 2011.

Matricaria chamomilla L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Asteraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Camomila, matricária, maçanilha.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Inflorescências.^(3,4)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Antiespasmódico, ansiolítico e sedativo leve. Anti-inflamatório em afecções da cavidade oral.⁽⁴⁾**CONTRAINDICAÇÕES**A gestantes devido à atividade emenagoga e relaxante da musculatura lisa.⁽⁵⁾ Pacientes com hipersensibilidade ou alergia a plantas da família Asteraceae.**PRECAUÇÕES DE USO**Não há informações sobre precauções gerais e relacionadas a possíveis efeitos teratogênicos, na amamentação ou uso pediátrico. Relatos sobre segurança e eficácia durante a gestação não estão disponíveis.⁽⁶⁾**EFEITOS ADVERSOS**A presença de lactonas sesquiterpênicas nas flores de camomila poderá desencadear reações alérgicas em indivíduos sensíveis, e tem sido descrita dermatite de contato para algumas preparações contendo camomila.⁽⁷⁻⁹⁾ Poucos casos de alergia foram atribuídos especificamente a camomila.⁽¹⁰⁾ Um caso de reação anafilática por ingestão de flores de camomila foi registrado.⁽¹¹⁻¹³⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS***Uso interno*Foram descritas interações com varfarina, estatinas e contraceptivos orais.^(6,14)**FORMAS FARMACÊUTICAS**Infuso.⁽¹⁹⁾ Cápsula ou comprimido contendo extrato seco (padronizado em 1,2% de apigenina).⁽¹⁵⁾ Extrato fluido (1:1): em solução hidroetanólica a 45%.^(15,16)**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)**Oral. Administrar 150 mL do infuso (5-10 min após o preparo), 3-4 vezes entre as refeições (acima de 12 anos).⁽⁴⁾Administrar 1-4 mL do extrato fluido para adultos (3 vezes ao dia) ou 0,6-2 mL em dose única (crianças maiores que 3 anos). Não utilizar em crianças menores de 3 anos.^(15,16)Bochechos e/ou gargarejos: administrar o infuso (5-10 minutos após o preparo), 3 vezes ao dia.⁽⁴⁾*Uso externo*Tópica. Compressas: utilizar a infusão preparada com 30-100 g de droga vegetal em 1000 mL de água.⁽¹⁶⁾Infuso: 6-9 g em 150 mL ou 30-100 g em 1000 mL.^(4,16)**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de ingestão de quantidades acima das recomendadas o paciente deve ser observado.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASFlavonoides (apigenina, luteolina). Cumarina (umbeliferona).⁽¹⁷⁾ Óleo essencial (farneseno, alfa-bisabolol,⁽⁴⁾ óxidos de alfa-bisabolol, alfa-camazuleno, espiroéteres).⁽¹⁸⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Extratos de camomila apresentaram ação anti-inflamatória,⁽¹⁸⁾ neuroprotetora,⁽¹⁹⁾ antialérgica,⁽²⁰⁾ antibacteriana e^(21,22) antitumoral.⁽²³⁾ Estudo realizado com extrato aquoso de camomila demonstrou atividade anti-inflamatória seletiva sobre a COX-2.⁽²⁴⁾ Uma formulação contendo extrato fluido de camomila foi considerada efetiva no tratamento de mucosite oral em hamsters.⁽²⁵⁾ O decoto de camomila apresentou potente atividade antidiarreica e antioxidante em ratos.⁽²⁶⁾

Toxicológicos

Não foram observados sinais de toxicidade ou mortalidade em camundongos tratados com extrato metanólico de camomila (3,20 g/kg).⁽²⁰⁾ Não foram observados efeitos mutagênicos e citotóxicos (camundongos) quando a tintura foi administrada em dosagem proporcional à utilizada em humanos. Efeitos genotóxicos em *Allium cepa* só foram observados em doses maiores do que as normalmente utilizadas na terapêutica.⁽²⁷⁾ O infuso de camomila produziu fraca citotoxicidade diante das células mononucleares periféricas do sangue.⁽²³⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Foi observada atividade ansiolítica em um grupo tratado com o extrato de camomila padronizado (1,2% de apigenina), sugerindo uma possível eficácia no tratamento de distúrbios de ansiedade leve a moderada.⁽²⁸⁾ A realização de bochechos com extrato hidroetanólico de camomila diluído em água permitiu a redução do quadro de inflamação gengival.⁽²⁹⁾ Foi observada diminuição de lesões superficiais de pele por meio da intervenção com um extrato de camomila e quando aplicado na forma de creme sobre a pele mostrou atividade anti-inflamatória superior à hidrocortisona 0,25%. Preparações à base de camomila apresentaram efeito benéfico em casos de mucosite decorrente de radiação.⁽¹⁶⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) TROPICOS. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Matricaria+chamomilla&commonname=>>. Acesso em: 06 maio 2016.
- (2) LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Mediciniais do Brasil: Nativas e Exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. 512 p.
- (3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. v. 2. Brasília, DF: ANVISA, 2010. 885 p.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126 p.
- (5) ARRUDA, J.T.; APPROBATO, F.C.; MAIA, M.C.S.; SILVA, T.M.; APPROBATO, M.S. Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 66-71, 2013.
- (6) SMERIGLIO, A.; TOMAINO, A.; TROMBETTA, D. Herbal products in pregnancy: Experimental studies and clinical reports. **Phytother Res**, v. 28, p. 1107-1116, 2014.
- (7) DSTYCHOVA, E.; ZAHEJSKY, J. Contact hypersensitivity to chamomile. **Ceskoslovenska dermatologie**, v. 67, p. 14-18, 1992.
- (8) SUBIZA, J. *et al.* Allergic conjunctivitis to chamomile tea. **Annals of allergy**, v. 65, p. 127-132, 1990.
- (9) PAULSEN, E.; ANDERSEN, K.E.; HAUSEN, B.M. Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year. **Contact dermatitis**, v. 29, p. 6-10, 1993.
- (10) HAUSEN, B.M.; BUSKER, E.; CARLE, R. Über das Sensibilisierungsvermögen von Compositenarten. VII. Experimentelle Untersuchungen mit Auszügen und Inhaltsstoffen von *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert und *Anthemis cotula* L. **Planta medica**, p. 229-234, 1984.
- (11) BENNER, M .H.; LEE, H. J. Anaphylactic reaction to chamomile tea. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 52, p. 307-308, 1973.
- (12) CASTERLINE, C. L. Allergy to chamomile tea. **Journal of the American Medical Association**, v. 244, p. 330-331, 1980.
- (13) SUBIZA, J. *et al.* Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 84, p. 353-358, 1989.

- (14) SZAFRAŃSKI, T. Herbal remedies in depression – state of the art. **Psychiatr Pol**, v. 48, p. 59–73, 2014.
- (15) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag. 2005. 194p.
- (16) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p.86-94, 1999.
- (17) ROBERTS, R. E.; ALLEN S.; Chang, A. P. Y.; HENDERSON, H.; HOBSON, G.C.; KARANIA, B.; MORGAN, K. N.; PEK, A. S. Y.; RAGHVANI, K.; SHEE, C. Y.; SHIKOTRA, J.; STREET, E.; J.E.Z.; ABBAS, Z.; ELLIS, K.; HEER, J. K.; ALEXANDER, S. P. H. Distinct mechanisms of relaxation to bioactive components from chamomile species in porcine isolated blood vessels. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 272, p. 797–805, 2013.
- (18) TOMIĆ, M.; POPOVIĆ, V.; PETROVIĆ, S.; STEPANOVIĆ-PETROVIĆ, R.; MICOV, A.; PAVLOVIĆ-DROBAC, M.; COULADIS, M.. Antihyperalgesic and Antiedematous Activities of Bisabolol-Oxides-Rich Matricaria Oil: in a Rat Model of Inflammation. **Phytotherapy Research**, v. 28, p. 759–766, 2014.
- (19) CHANDRASHEKHAR, V.M.; RANPARIYA, V. L.; GANAPATY, S.; PARASHAR, A. Muchandi, A.A. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, p. 645–651, 2010.
- (20) CHANDRASHEKHAR, V. M.; HALAGALI, K. S.; NIDAVANI, R. B.; SHALAVADI, M. H.; BIRADAR, B. S.; BISWAS, D.; MUCHCHANDI, I. S. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 336– 340, 2011.
- (21) COGO, L. L.; MONTEIRO, C. L. B.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G.; CUNICO, M. M.; RIBEIRO, M. L.; CAMARGO, E. R.; KUSSEN, G. M. B.; NOGUEIRA, K. S.; COSTA, L. M. D. Anti- *Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 304-309, 2010.
- (22) CWIKLA, C.; SCHMIDT, K.; MATTHIAS, A.; BONE, K.M.; LEHMANN, R.; TIRALONGO, E. Investigations into the Antibacterial Activities of Phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. **Phytotherapy Research**, v. 24, p. 649–656, 2010.
- (23) MATIĆ, I. Z.; JURANIĆ, Z.; ŠAVIKIN, K.; ZDUNIĆ, G.; NAĐVINSKI, N.; GOĐEVAC, D. Chamomile and Marigold Tea: Chemical Characterization and Evaluation of Anticancer Activity. **Phytotherapy Research**, v. 27, p. 852–858, 2013.
- (24) SRIVASTAVA, J. K.; PANDEY, M.; GUPTA, S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. **Life Sciences**, v. 85, p. 663–669, 2009.
- (25) PAVESI, V. S. S.; LOPEZ, T. C. C.; MARTINS, M. A. T.; SANT'ANA FILHO, M.; BUSSADORI, S. K.; FERNANDES, K. P. S.; MESQUITA-FERRARI, R. A.; MARTINS, M. D. Healing action of topical chamomile on 5-fluouracil induced oral mucositis in hamster. **Support Care Cancer**, v. 19, p. 639–646, 2011.
- (26) SEBAI, H.; JABRI, M.A.; SOULI, A.; RTIBI, K.; SELMI, S.; TEBOURBI, O.; EL-BENNA, J.; SAKLY, M. Antidiarrheal and antioxidante activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 152, p. 327–332, 2014.
- (27) DELARMELINA, J.M.; BATITUCCI, C.M.C.P.; GONÇALVES, J.L.O. Efeitos citotóxico, genotóxico e mutagênico da tintura de *Matricaria chamomilla* L. *in vivo*. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 17, p. 149-159, 2012.
- (28) AMSTERDAM, J. D.; LI, Y.; SOELLER, I.; ROCKWEL, K.; MAO, J.J.; SHULTS, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, p. 378–382, 2009.
- (29) LINS, R.; VASCONCELOS, F.H.P.; LEITE, R.B.; COELHO-SOARES, R.S.; BARBOSA, D.N. Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 112-120, 2013.

Maytenus ilicifolia Mart.ex Reissek e *Maytenus aquifolia* Mart.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Celastraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Espinheira-santa.^(2,3,4)**Parte utilizada/órgão vegetal**Folhas.^(2,4)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Antidispéptico, antiácido e protetor da mucosa gástrica.^(2,4)**CONTRAINDICAÇÕES**

Não deve ser usado durante a gravidez, lactação^(2,4) e em crianças menores de seis anos.⁽⁴⁾ Há indícios que o uso de espinheira-santa causa redução do leite materno.⁽⁵⁾ O uso interno da espinheira-santa é contraindicado durante a lactação.

PRECAUÇÕES DE USO

Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.^(2,4) Suspenda o uso quando da realização de exames de medicina nuclear.^(6,7)

EFEITOS ADVERSOS

Alguns casos raros de hipersensibilidade são descritos.⁽⁴⁾ Não foram relatados, até o momento, efeitos adversos graves ou que coloquem em risco a saúde dos pacientes utilizando extratos de *M. ilicifolia* nas doses recomendadas. Raramente, podem ocorrer casos de hipersensibilidade. Nesse caso, deve ser suspenso o uso e acompanhado o paciente.⁽⁸⁾

Nos estudos clínicos realizados foram descritos um caso de aumento do apetite com o uso do medicamento e um relato de mal estar indefinido, boca seca, gosto estranho na boca, náusea, tremor nas mãos e poliúria, mas isso ocorreu em sujeitos de pesquisa que receberam dosagens até 10 vezes maior que a usual humana.^(8,9) No estudo foi descrito redução do leite materno.⁽¹⁰⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo foi desenvolvido avaliando a interação de extratos de *M. ilicifolia* com medicamentos. A legislação brasileira não recomenda a administração concomitante de *M. ilicifolia* com bebidas alcoólicas e outros medicamentos.⁽¹¹⁾

Compostos polifenólicos podem ser precursores de quinonas ou de intermediários quinonametídeos que são inativadores das CYP.⁽¹²⁾ Da mesma forma, a pristimerina, um triterpenoide quinonametídeo também pode agir como inibidor da CYP alterando o efeito de diversos medicamentos.⁽¹³⁾

Testes *ex vivo* mostraram que quercetina, kaempferol e outros compostos fenólicos podem modular a atividade da PgP (Fosfoglicolato fosfatase), alterando o metabolismo de outros medicamentos. Assim, plantas medicinais que os contenham devem ser evitadas por usuários de polifarmácia.⁽⁶⁾

Pode ocorrer interação com esteróides anabolizantes, metotrexato, amiodarona e cetoconazol, por possível dano hepático, e com imunossuppressores por apresentar efeitos antagonistas.⁽⁷⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo extrato seco.
⁽⁴⁾ Infuso: 3 g de folhas secas em 150 mL de água (q.s.p.).⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto e infantil acima de 12 anos. Extrato seco: tomar 860 mg de duas a três vezes ao dia.⁽⁴⁾

Infuso: 3 g para 150 mL. Tomar 150 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia.⁽²⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor. Estudo clínico avaliado propõe a utilização por 28 dias.⁽⁹⁾

SUPERDOSAGEM

Não há relatos de intoxicações por superdosagem de *M. officinalis*. Plantas ricas em fenóis totais, como a *M. ilicifolia*, quando usadas em doses excessivas, podem causar irritação da mucosa gástrica e intestinal, gerando vômitos, cólicas intestinais e diarreia.⁽¹⁴⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Terpenos, flavonoides, e taninos.^(4-8,15-18)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Devido à larga utilização popular de *M. ilicifolia* no tratamento de úlceras gástricas, a maior parte dos estudos farmacológicos não clínicos desenvolvidos encontra-se nessa área. Em doze estudos foram avaliados diferentes extratos em concentrações variáveis nos diversos modelos de indução de úlcera gástrica (indometacina, estresse por imobilização a frio, etanol, aspirina e reserpina), em mucosa de rato, camundongo e sapo, tanto em estudos agudos como crônicos. Em todos os estudos foram avaliadas as folhas, sendo sete exclusivos de *M. ilicifolia*, um com amostras separadas de *M. ilicifolia* e *M. aquifolia* e um estudou uma amostra de iguais proporções das duas espécies.⁽²¹⁻²³⁾ Com os estudos obteve-se efeito antiulcerogênico relevante, comparável à cimetidina. Também foi relatado significativo aumento no volume de secreção e pH gástrico com os extratos testados em relação ao controle, provavelmente pelos polifenóis presentes, flavonoides e taninos predominantemente nos extratos aquosos e esteroides e triterpenos nos extratos acetônicos e acetato de etila.^(9,14)

Embora ainda desconhecido, o mecanismo de ação da *M. ilicifolia* na hiperacidez pode estar relacionado a sua interferência na liberação e efetividade das substâncias secretogogas ácido-base.⁽¹⁹⁾ Foi observada potente redução da hipersecreção gástrica acompanhada por redução na liberação de NO₂, sugerindo importante papel do mecanismo óxido nítrico dependente.⁽²⁰⁾ Sugere-se que a inativação da bomba H⁺K⁺ ATPase e a modulação das interações NO₂-dependente são os principais mecanismos de ação gastroprotetora.^(20,21) Com o estudo demonstrou-se que a diminuição da secreção basal ocorre de maneira dose-dependente na mucosa gástrica de sapos, por ação inibitória dos receptores histamínicos H₂, o que foi também demonstrado à cimetidina, conhecido antagonista dos receptores da histamina H₂.⁽¹⁹⁾ Essa ação pode estar relacionada com os taninos condensados do extrato.^(19,22) Triterpenos ativos em *Maytenus* sp. são capazes, também, de estimular a produção de fatores de proteção, como muco, ou de manter o nível ótimo de prostaglandinas gástricas na mucosa.⁽²³⁾

Flavonoides de *M. ilicifolia*, incluindo quercetina e catequinas apresentaram efeito antiulcerogênico e/ou inibidor da secreção ácido-gástrica tanto *in vivo* como *in vitro*.⁽²⁰⁾ Ainda, frações contendo tri e tetraglicosídeos flavônicos mauritanina e o derivado tetraglicosilado do kaempferol podem estar relacionadas ao efeito gastroprotetor da espécie.⁽²⁴⁾

Extratos liofilizados teriam melhor efeito que os nebulizados, devido ao calor aplicado nessa técnica que pode degradar alguns ativos presentes, como os taninos condensados.⁽²⁵⁾

Com o estudo demonstrou-se efeito protetor marcadamente pronunciado para o liofilizado administrado intraperitonealmente, o que demonstra que o efeito produzido pela administração do extrato de *M. ilicifolia* pode ser sistêmico, favorecendo ainda mais seu perfil de utilização. Esse efeito se manteve com extratos obtidos de folhas coletadas há mais de um ano, mostrando estabilidade dos constituintes ativos.⁽²⁶⁾ Essa manutenção da ação também foi confirmada em outros estudos, que avaliaram extratos obtidos de folhas colhidas há 16 meses e que avaliaram extratos de folhas coletadas há 15 meses.^(22,27)

Toxicológicos

O extrato não se mostrou tóxico em ratas prenhas e não interferiu no progresso do desenvolvimento embrionário-fetal.⁽²⁸⁾

Estudos de toxicologia não-clínica aguda foram realizados com abafados liofilizados utilizando tanto *M. ilicifolia* como *M. aquifolium*. Os estudos apontam aparente atoxicidade do extrato, mesmo em doses bem mais altas do que as utilizadas pelo homem. Nesses estudos empregou-se doses crescentes a partir da usualmente utilizada pelo homem.⁽¹⁴⁾

Estudos sobre a toxicidade de doses repetidas, sendo que em um utilizou-se exclusivamente *M. ilicifolia* e o outro *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* em iguais proporções. No primeiro utilizou-se doses até 360 vezes maior que a humana, por até três meses, não encontrando efeitos tóxicos potenciais. No estudo com a associação, em dosagens também de até 360 vezes a utilizada pelo homem, não foram encontrados efeitos tóxicos, sugerindo segurança de uso dos extratos testados em animais por maior período de tempo.⁽¹⁴⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Num estudo clínico de fase II avaliou-se o efeito terapêutico do extrato de *M. ilicifolia* obtido das folhas, em pacientes com dispepsia alta não ulcerosa, tendo um grupo placebo comparativo e duplo-cego. O grupo tratado mostrou resultados efetivos quando comparado ao grupo que recebeu placebo.⁽²⁹⁾

Toxicológicos

Em dois estudos foram avaliados os efeitos de *M. ilicifolia* em seres humanos sadios, um com sete⁽³⁰⁾ e o outro com 24 sujeitos de pesquisa.⁽³¹⁾ Nos dois estudos não foram encontradas alterações significativas que pudessem contraindicar o uso da espécie vegetal.

No primeiro estudo foi testada a infusão utilizando-se o dobro da dose popular: 6 g/150 mL de água. Foi realizada a administração diária por 14 dias. O extrato não causou toxicidade, os voluntários não tiveram dificuldades em ingeri-lo e não relataram efeitos colaterais. Não houve alteração no ECG, nas dosagens bioquímicas, hematológicas e no exame de urina em relação às dosagens basais.⁽³⁰⁾ No segundo estudo foi testado o extrato aquoso, seco por aspersão, em 24 sujeitos, sadios (12 homens e 12 mulheres) por 6 semanas, doses crescentes intervaladas de uma semana: 0,10 g, 0,20 g, 0,50 g, 1,0 g, 1,5 g e 2,0 g. Doses de até 2,0 g foram bem toleradas, sem apresentar efeitos tóxicos e nem eventos adversos significativos. Dentre os encontrados, os mais comuns foram: boca seca, náuseas, tremor nas mãos e poliúria. Não houve alterações na avaliação neuropsicológica, exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, hormonais e de sais) e função renal e hepática.⁽³¹⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/6600621?tab=synonyms>>. Acesso em: 03maio 2016
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2011. 126 p.
- (3) PESSUTO, M. B.; COSTA, I. C.; SOUZA, A. B.; NICOLI, F. M.; MELLO, J. C. P. Atividade antioxidante de extratos e taninos condensados das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. **Química Nova**, v. 32, p. 412-416, 2009.
- (4) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (5) VIEIRA, L. S.; ALBUQUERQUE, J. M. **Fitoterapia tropical** - manual de plantas medicinais. Pará: Ministério da Educação e do Desporto, Faculdade de Ciências Agrárias do Pará, Serviço de Documentação e Informação, p. 113-114. 1998.
- (6) CARLINI, E. A.; FROCHTENGARTEN, M. L. Toxicologia clínica (Fase I) da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília. DF: CEME/MS, p. 67-73, 1988.
- (7) OLIVEIRA, J. F.; BRAGA, A. C.; OLIVEIRA, M. B.; AVILA, A. S.; CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A.; CARDOSO, V. N. *et al.* Assessment of the effect of *Maytenus ilicifolia* (Espinheira santa) extract on the labeling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 1-2, p. 179-184, 2000.
- (8) TABACH, R.; CARLINI, E.A.; MOURA, Y.G. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reiss. **Revista Racine**, v. 71, n. 1, p. 38-41, 2002.
- (9) GEOCZE, S.; VILELA, M. P.; CHAVES, B. D. R.; FERRARI, A. P.; CARLINI, E. A. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera peptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília, DF: CEME/MS; p. 75-87, 1988.
- (10) SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Rev Bras Farmacog**, v. 19, n. 2b, 2009.
- (11) MURRAY, M.; Altered CYP expression and function in response to dietary factors: poten-

- tial roles in disease pathogenesis. **Current Drug Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 67-81, 2006.
- (12) CHIELI, E.; HOMITI, N. Kidney proximal human tubule HK-2 cell line as a tool for the investigation of P-glycoprotein modulation by natural compounds. **Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 7, n. 6, p. 282-95, 2008.
- (13) VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528. 2005.
- (14) CARVALHO, A. C. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa em Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2011. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/8720/1/2011_AnaCec%C3%ADliaBezerraCarvalho.pdf>. Acesso em: 1º fev. 2015.
- (15) SANTOS, V. A. F. F. M.; LEITE, K. M.; SIQUEIRA, M. C.; REGASINI, L. O.; MARTINEZ, I.; NOGUEIRA, C. T.; GALUPPO, M. K.; STOLF, B. S.; PEREIRA, A. M. S.; CICALI, R. M. B.; FURLAN, M.; GRAMINHA, M. A. S. Antiprotozoal Activity of Quinonemethide Triterpenes from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Molecules**, v. 18, p. 1053-1062, 2013.
- (16) JORGES, R. M.; LEITE, J. P. V.; OLIVEIRA, A. B.; TAGLIATI, C. A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 93-100. 2004.
- (17) SANTOS, V. A. F. F. M.; SANTOS, D. P.; GAMBOA, I.; ZANONI, M. V. B.; FURLAN, M. Evaluation of Antioxidant Capacity and Synergistic Associations of Quinonemethide Triterpenes and Phenolic Substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Molecules**, 15, 6956-6973. 2010.
- (18) LEITE, J. P. V.; BRAGA, F. C.; ROMUSSI, G.; PERSOLI, R. M.; TABACH, R.; CARLINI, E. A.; OLIVEIRA, A. B. Constituents from *Maytenus ilicifolia* Leaves and Bioguided Fractionation for Gastroprotective Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 248-254, 2010.
- (19) FERREIRA, P. M.; OLIVEIRA, C. N.; OLIVEIRA, A. B.; LOPES, M. J.; ALZAMORA, F.; VIEIRA, M. A. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. **Planta**, v. 219, n. 2, p. 319-324, 2004.
- (20) BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; OTOFUJI, G. M.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; SASSAKI, G. L. *et al.* Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺ -ATPase activity and formation of nitric oxide. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 3, p. 433-40, 2007.
- (21) LOPES, G. C.; BLAINSKI, A.; SANTOS, P. V. P.; DICIAULA, M. C.; MELLO, J. C. P. Development and validation of an HPLC method for the determination of epicatechin in *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch., Celastraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 789-785, 2010.
- (22) CARLINI, E. A.; BRAZ, S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus* sp. (Espinheira-santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (Maytenus ilicifolia “Espinheira-santa” e outras)**. Brasília, DF: CEME/MS, 1988.
- (23) LEWIS, D. A.; HANSON, P. J. Anti-ulcer drugs of plant origin. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 201-231. 1991.
- (24) LEITE, J. P. V.; BRAGA, F. C.; ROMUSSI, G.; PERSOLI, R. M.; TABACH, R.; CARLINI, E. A. *et al.* Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 248-254, 2010.
- (25) MARTINS, A.G.; GUTERRES, S.S.; GONZÁLEZ ORTEGA, G. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from leaf extracts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 22, n. 1, p. 39-45, 2003.
- (26) MACAUBAS, C. I. P.; OLIVEIRA, M. G. M.; FORMIGONE, M. L. O.; SILVEIRA FILHO, N. G.; CARLINI, E. A. Estudo da eventual ação antiúlcera gástrica do bálsamo (Sedumsp), folha-da-fortuna (Bryofillumcalycinum), couve (Brassicaoleraceae) e da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) em ratos. In: (CEME) CdM, editor. **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (Maytenus ilicifolia “Espinheira-santa” e outras)**. Brasília, DF: CEME/MS, p. 5-20, 1988.
- (27) SOUZA-FORMIGONI, M. L.; OLIVEIRA, M. G.; MONTEIRO, M. G.; SILVEIRA-FILHO, N.G.; BRAZ, S.; CARLINI, E. A. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 21-27, 1991.
- (28) COSTA, P. M.; FERREIRA, P. M. P.; BOLZANI, V. D.; FURLAN, M.; SANTOS, V. A. D. F. M.; CORSINO, J. *et al.* Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) in human HL-60 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 22, n. 4, p. 854-863, 2008.

(29) GEOCZE, S.; VILELA, M. P.; CHAVES, B. D. R.; FERRARI, A. P.; CARLINI, E. A. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* “Espinheira-santa” e outras). Brasília, DF: CEME/MS, p. 75-87, 1988.

(30) BUCCIARELLI, A.; MANCINI, M. M.; SKLIAR, M. Propriedades gastroprotectoras de plantas medicinales. Estudios fitoquímicos y farmacológicos. **Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca**. v. 17, n. 1, p. 3-9, 2007.

(31) TABACH, R.; CARLINI, E. A.; MOURA, Y. G. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia* Mart ex-Reiss. **Revista Racine**, v. 71, n. 1, p. 38-41, 2002.

Passiflora incarnata L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**

Passifloraceae Juss. ex Roussel.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Maracujá, flor da paixão, maracujá doce.^(2,3)

Parte utilizada/órgão vegetal

Folhas.⁽⁴⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Ansiolítico e sedativo leve.⁽⁴⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Seu uso é contraindicado durante a gravidez. Não utilizar em casos de tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso.⁽⁴⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Seu uso não é recomendado em gestantes; lactantes; alcoolistas e diabéticos. Crianças de três a 12 anos devem passar por orientação médica. Seu uso pode causar sonolência.⁽⁴⁾ Não utilizar em caso de tratamento com medicamentos depressores do sistema nervoso central.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Seu uso pode causar sonolência, não utilizar cronicamente.⁽⁴⁾ Pode ocorrer sonolência durante o tratamento. Nesse caso o paciente não deverá dirigir veículos ou operar máquinas, já que a habilidade e atenção podem ficar reduzidas.⁽¹¹⁾

EFEITOS ADVERSOS

Existem casos clínicos relatados de hipersensibilidade,⁽¹²⁾ asma ocupacional mediada por IgE e rinite.⁽¹³⁾ Doses elevadas poderão causar estados de sonolência excessiva.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Esse fitoterápico potencializa os efeitos sedativos do pentobarbital e hexobarbital, aumentando o tempo de sono de pacientes. Há indícios de que as cumarinas presentes na espécie vegetal apresentam ação anticoagulante potencial e possivelmente interagem com varfarina.⁽¹⁴⁾ O uso desse fitoterápico associado a drogas inibidoras da monoaminoxidase (isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina) pode potencializar o efeito.⁽¹⁵⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Planta fresca (*in natura*), droga vegetal (encapsulada),⁽⁴⁾ extrato fluido e tintura.⁽³⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Para adolescentes e adultos: infusão da droga vegetal - 1-2 g em 150 mL de água fervente, tomar 1-4 vezes por dia (10 a 15 minutos após o preparo). Droga vegetal encapsulada - 0,5-2 g, 1-4 vezes por dia.⁽¹⁶⁾ Extrato fluido (1:1 em álcool etílico 25%) - 0,5 a 1,0 mL, 3 vezes ao dia.⁽⁴⁾ Tintura (1:8 em álcool 45%) - 0,5 a 2,0 mL, 3 vezes ao dia.⁽¹⁷⁾ A posologia recomendada para adultos é de 3-5 vezes ao dia, e para adolescentes de 3 vezes ao dia.⁽¹⁶⁾ A dose do extrato seco deverá corresponder à posologia das formas acima descritas.

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Caso os sintomas persistam acima de duas semanas durante o uso do medicamento, um médico deverá ser procurado.

SUPERDOSAGEM

Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato. Alguns dos sintomas são: sedação, diminuição da atenção e dos reflexos.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Os constituintes químicos são: fitosteróis, heterosídeos cianogênicos, alcaloides indólicos (menos de 0,03%), flavonoides (di-C-heterosídeos de flavonas até 2,5%, vitexina e apigenina) e cumarinas.⁽¹⁷⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA**Ensaios não-clínicos****Farmacológicos**

A atividade ansiolítica do extrato hidroetanólico de *P. incarnata* L. (400 mg/kg, intraperitoneal) e a atividade sedativa do extrato aquoso (400 e 800 mg/kg, intraperitoneal) foram comprovadas em camundongos.⁽¹⁸⁾

Estudo *in vitro* com extrato seco hidroetanólico de *P. incarnata* (50% v/v) sobre o sistema GABA, inibiu a recaptação de [³H]-GABA em sinaptosomas corticais de ratos, não atuando sobre a liberação de GABA e na atividade da GABA transaminase. O extrato inibiu de maneira concentração-dependente a ligação dos antagonistas [³H]-SR95531 a receptores GABA_A e de [³H]-CGP 54626 a receptores GABA_B. No ensaio usando a [³⁵S]-GTPγS, demonstrou-se que o extrato não é um antagonista de receptor GABA_B. Assim, conclui-se que os efeitos farmacológicos de *Passiflora incarnata* são mediados via modulação do sistema GABA, incluindo afinidades aos receptores GABA_A e GABA_B, e sobre a recaptação de GABA.⁽¹⁹⁾

Toxicológicos

A dose letal média oral do extrato hidroetanólico a 30% das partes aéreas em camundongos foi de 37,0 mL/kg de peso corporal.⁽²⁰⁾ Nenhum sinal de toxicidade aguda foi observada em camundongos que receberam extratos das partes aéreas nas doses de 500 mg/kg ou 900 mg/kg.^(21,22) Foram observados sinais de toxicidade em camundongos (por via intraperitoneal) com doses superiores a 900 mg/kg.^(17,23,24)

Estudo não-clínico *in vivo* em ratas wistar a administração de extrato hidroetanólico padronizado de *P. incarnata* (30 ou 300 mg/kg, oral) durante a gestação e a lactação não produziu toxicidade reprodutiva materna, mostrando-se seguro nas condições experimentais.⁽²⁵⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

Em um estudo clínico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 60 pacientes com idade entre 25-55 anos, que foram submetidos à anestesia raquidiana, que receberam extrato aquoso de *Passiflora incarnata* (700 mg/5 mL) ou placebo, o tratamento com *P. incarnata* suprimiu a ansiedade antes da anestesia raquidiana de maneira estatisticamente significativa, quando comparado ao placebo, e com isso demonstrou ser um medicamento ansiolítico efetivo e seguro.⁽²⁶⁾

A eficácia clínica de *P. incarnata* (extrato hidroetanólico) foi determinada em estudo randomizado, com 63 pacientes, com moderada, alta e severa ansiedade de acordo com escore de VAS, na redução da ansiedade durante procedimento dentário (tratamento periodontal). Foi observada diferença significativa nos níveis de ansiedade antes e depois da administração da *P. incarnata* ($p < 0,0001$) e entre

passiflora e o grupo placebo. Com o resultado verificou-se que a administração de passiflora, como pré-medicação, é significativamente efetiva na redução da ansiedade.⁽²⁷⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/24200150?tab=synonyms>. Acesso em: 03 maio 2016.
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA. v. 2, p. 546, 2010.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 3, p. 257-267, 2007.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126 p.
- (5) MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B.; BANDEIRA, M. A. M. **Guia fitoterápico**. Fortaleza: Editora da UFC, 2001.
- (6) MATOS, F. J. A. **As plantas das farmácias vivas**. Fortaleza: Editora BNB, 1997.
- (7) MATOS, F. J. A. **O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha**. Fortaleza: Editora da UFC, 1997.
- (8) MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas**. 3. ed. Fortaleza: Editora da UFC, 1998.
- (9) MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste Brasileiro**. 2. ed. Fortaleza: Editora da UFC, 2000.
- (10) VIANA, G. S. B.; BANDEIRA, M. A. M.; MATOS, F. J. A. **Guia fitoterápico**. Fortaleza: Editora da UFC, 1998.
- (11) Passiflorae herba. In: European scientific cooperative on phytotherapy (ESCO) monographs on the medicinal uses of plant drugs, Fascicule 4. ESCO, Exeter, UK; 1997.
- (12) SMITH, G. W.; CHALMERS, T. M.; NUKI, G. Vasculitis associated with herbal preparation containing Passiflora extract. **British Journal of Rheumatology**, v. 32, p. 87-88, 1993.
- (13) GIAVINA-BIANCHI, P. F. *et al.* Occupational respiratory allergic disease induced by Passiflora alata and *Rhamnus purshiana*. **Annals of Allergy, Asthma, and Immunology**, v. 79, p. 449-454, 1997.]
- (14) RAMOS-RUIZ, A. *et al.* Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 52, p. 123-127, 1996.
- (15) NEWALL, C. A., ANDERSON, J. D., PHILLIPSON. **Herbal Medicines: A Guide for Health Care Professionals**. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- (16) EMA. European Medicines Agency. **Community herbal monograph on Passiflora incarnata L., herba**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/06/WC500168966.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2015.
- (17) MÜLLER, S. D.; VASCONCELOS, S. B.; COELHO, M.; BIAVATTI, M. W. LC and UV determination of flavonoids from Passiflora alata medicinal extracts and leaves. **Journal Pharm Biomed Anal**, v. 37, p. 399-403, 2005.
- (18) SOULIMANI, R.; YOUNOS, C.; JARMOUNI, S.; BOUSTA, D.; MISSLIN, R.; MORTIER, F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. **J. Ethnopharmacol**, v. 57, n. 1, p. 11-20, 1997.
- (19) APPEL, K.; ROSE, T.; FIEBICH, B.; KAMMLER, T.; HOFFMANN, C.; WEISS, G. Modulation of the Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) System by *Passiflora incarnata* L. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 6, p. 838-843, 2011.
- (20) LESLIE, G. B. A pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath herbal remedies. **Medita**, v. 8, p. 3-19, 1978.
- (21) SPERONI, E.; MINGHETTI, A. Neuropharmacological activity of extracts from Passiflora incarnata. **Planta Medica**, v. 54, p. 488-491, 1988.
- (22) AOYAGI, N.; KIMURA, R.; MURATA, T. Studies on Passiflora incarnata dry extract. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 22, p. 1008-1113, 1974.
- (23) PDR. Physicians' Desk Reference for herbal medicines. Passion flower (*Passiflora incarnata*). 2nd ed. Montvale New Jersey: Medical Economics Company, 2000.
- (24) CAÑIGUERAL, S. *et al.* **Fitoterapia: Vademécum de Prescripción**. 4. ed. México: Masson & Cie, 2003.
- (25) BOLL, K. M.; BORTOLASCI, C. C.; ZAMINELLI, T.; VERÍSSIMO, L. F.; BACCHI, A. D.; HIGACHI, L.; BARBOSA, D. S.; MOREIRA, E. G. *Passiflora incarnata* treatment during gestation and lactation: toxicological and antioxidant evaluation in wistar dams. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 2, p. 353-360, 2014.

(26) ASLANARGUN, P.; CUVAS, O.; DIKMEN, B.; ASLAN, E.; YUKSEL, M. U. *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. **J Anesth**, v. 26, p. 39–44, 2012.

(27) KAVIANI, N.; TAVAKOLI, M.; TABANMEHR, M. R.; HAVAEI, R. A. The Efficacy of *Passiflora Incarnata* Linnaeus in Reducing Dental Anxiety in Patients Undergoing Periodontal Treatment. **Journal of Dentistry**, v.14, n. 2, p.68, 2013.

Paullinia cupana Kunth

IDENTIFICAÇÃO

Família

Sapindaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Guaraná.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Sementes.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Astenia e como psicoestimulante.⁽²⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para pacientes com distúrbios cardiovasculares, hipertensão arterial, arritmia cardíaca, gastrite, úlcera péptica, úlcera duodenal, cólon irritable, afecções renais, hipertireoidismo, cirrose hepática e predisposição a espasmos musculares. É contraindicado para crianças e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽³⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Seu uso é desaconselhado a pacientes que apresentem distúrbios psíquicos como pânico, agitação, ansiedade e insônia. Em pacientes com epilepsia ou disritmia cerebral. Não deve ser utilizado em pacientes com distúrbios da coagulação ou sob tratamento com anticoagulantes. Não associar a bebidas que contenham metilxantinas (café, chá, achocolatados, refrigerantes a base de extrato de cola e de guaraná e mate), para não potencializar os efeitos desse fitoterápico.⁽⁴⁾

EFEITOS ADVERSOS

As metilxantinas, constituintes principais de extratos de *P. cupana*, pela estimulação direta do músculo cardíaco, podem causar aumento da frequência cardíaca e arritmias. Além disso, podem produzir irritação gástrica e aumento da diurese.⁽⁵⁾ Os efeitos adversos desse fitoterápico, devidos à cafeína, são geralmente leves e transitórios, embora frequentes. Sob o ponto de vista psiquiátrico, a cafeína pode exacerbar estados ansiosos e contribuir para distúrbios do sono. Devido à presença das metilxantinas, seu uso contínuo pode causar dependência. O uso

excessivo desse fitoterápico também pode levar a hipocalcemia (diminuição de cálcio) e hipocalemia (diminuição de potássio), devido à sua ação diurética.⁽⁵⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Esse fitoterápico potencializa a ação de analgésicos e, quando administrado com anticoagulantes, inibe a agregação de plaquetas aumentando o risco de sangramento.⁽⁶⁾ Esse fitoterápico pode levar à hipocalcemia e, conseqüentemente, à toxicidade da digoxina. O etinilestradiol pode potencializar o efeito da cafeína, enquanto que a cimetidina potencializa seu efeito e também sua toxicidade.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo extrato seco (250 mg de extrato padronizado em cafeína).

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Ingerir 2 cápsulas pela manhã e 1 a 2 cápsulas após o almoço. Sua administração à noite pode causar insônia. A administração desse fitoterápico deve ser realizada de forma descontinuada.

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

O tratamento não deve ultrapassar um mês, sendo necessário um período de duas semanas de interrupção do tratamento antes de seu reinício.

SUPERDOSAGEM

Doses excessivas desse fitoterápico podem causar vômitos, cólicas abdominais, convulsões e arritmias, havendo necessidade de cuidados intensivos. Deve-se proceder à lavagem gástrica ou emese. Pode-se administrar carvão ativado ou sorbitol para retardar a absorção do fitoterápico. Em caso de administração acima do recomendado, suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Metilxantinas e taninos condensados.

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

O extrato aquoso de *P. cupana* causou diferentes efeitos terapêuticos como diminuição da fadiga física e mental e melhora de funções cognitivas.^(7,8,9) Em estudos, tais como testes de associação, confirmou-se que a cafeína reduz o tempo de reação, melhora a capacidade mental, e produz aumento na velocidade de realização de cálculos, embora a precisão não sofra grandes melhorias. No entanto, esses benefícios só se fazem sentir até um limite de 200 mg de cafeína que, ultrapassado, pode inibir essas capacidades.⁽⁵⁾

Toxicológicos

Com os estudos toxicológicos com *P. cupana* em animais de laboratório verificou-se baixa toxicidade. Com estudos em voluntários sadios demonstrou-se também ausência de efeitos tóxicos.⁽¹⁰⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Várias ações farmacológicas oriundas das metilxantinas (cafeína, teobromina e teofilina) sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e cardiovascular foram observadas.^(11,12) O mecanismo de ação inclui a inibição da enzima fosfodiesterase (com aumento das concentrações de AMPc intracelular) e o antagonismo de adenosina, o que resulta na estimulação do SNC.^(13, 14)

Produz estimulação cardíaca (efeito inotrópico e cronotrópico positivo), além de promover vasodilatação periférica e vasoconstrição craniana.⁽¹⁵⁾ Estimula a musculatura esquelética e o centro da respiração. Além disso, aumenta a secreção ácido-gástrica e age como diurético em curto prazo. Na farmacocinética da cafeína foi observada a sua rápida absorção por via oral e um pico plasmático cerca de uma hora após sua administração.⁽¹⁶⁾ A ligação às proteínas plasmáticas difere entre as três metilxantinas, apresentando a teofilina 50-60%, a cafeína 25-30% e a teobromina 15-25%, justificando-se esse valor mais baixo para a teobromina devido a ausência do grupo metila no nitrogênio, importante para a ligação com as proteínas plasmáticas.⁽¹⁷⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) TROPICOS. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/28600664?tab=synonyms>>. Acesso em: 03 maio 2016.
- (2) PALUSKA, S. A. Caffeine and exercise. **Curr Sports Med Rep**, v. 2, n. 4, p. 213-219, 2003.
- (3) STRAIN, E. C.; GRIFFITHS, R. R. Caffeine related disorders. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 7th ed. Baltimore: Lippincott, p. 982-990, 2000.
- (4) KENNEDY, D. O.; HASKELL, C. F.; WESNES, K. A.; SCHOLEY, A. B. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guaraná (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 79, n. 3, p. 401-11, 2004.
- (5) RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- (6) NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA-JUNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v. 19, n. 1/2, 2007.
- (7) CAMPOS, A. R.; BARROS, A. L.; ALBUQUERQUE, F. A.; LEAL, L. K.; RAO, V. S. Acute effects of guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) on mouse behavior in forced swimming and open field tests. **Phytotherapy Research**, v. 195, p. 441-443, 2005.
- (8) ESPINOLA, E. B.; DIAS, R. F.; MATTEI, R.; CARLINI, E. A. Pharmacological activity of guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. **J. Ethnopharmacol**, v. 55, n. 3, p. 223-229, 1997.
- (9) GALDURÓZ, J. C.; CARLINI, E. A. The effects of long-term administration of guaraná on the cognition of normal, elderly volunteers. **Rev Paul Med**, v. 114, n. 1, p. 1073-1078, 1996.
- (10) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fwps%2Fwcm%2Fconnect%2F72068c804f88c513ba5eff9a71dcc661%2FPaullinia%2Bcupana%2B-%2Bbula%2BPaciente.doc%3FMOD%3DAJPERES&ei=d0LnVOrRJlAtyATP8YC4CQ&usq=AFQjCNGEmi9UrkFAQ_jVeZm1nPk_lBQYXw&sig2=-F30tsxZr1sUe6sQ1DY99A>. Acesso em: 20 fev. 2015.

- (11) HENMAN, A. R. Guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*): ecological and social perspectives on an economic plant of the central Amazon basin. **J. Ethnopharmacol**, v. 6, n. 3, p. 311-338, 1982.
- (12) HENMAN, A. R. **Vida Natural - O guaraná: sua cultura, propriedades, formas de preparação e uso**, 2. ed. São Paulo: Global/Ground, p. 77, 1986.
- (13) MANDEL, H. G. Update on caffeine consumption, disposition and action. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, n. 9, p. 1231-1234, 2002.
- (14) FISONE, G.; BORGKVIST, A.; USIELLO, A. Caffeine as action. **Cell Mol Life Sci**, v. 61, p. 857-72, 2004.
- (15) WICHTL, M. **Herbal drugs and phyto-pharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basic**. 3. ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, p. 434-437, 2004.
- (16) HOLMGREN, P.; NORDÉN-PETTERSSON, L.; AHLNER, J. Caffeine fatalities—four case reports. **Forensic Science International**, v. 139, p. 71-73, 2004.
- (17) ETENG, M. U.; EYONG, E. U.; AKPANYUNG, E. O.; AGIANG, M. A.; AREMU, C. Y. Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 51, p. 231-243, 1997.

Peumus boldus Molina**IDENTIFICAÇÃO****Família**

Monimiaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Boldo-do-chile, boldo-verdadeiro.^(2,3)

Parte utilizada/órgão vegetal

Folhas.^(2,3,4)

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicado como colagogo, colerético e nas dispepsias funcionais.⁽³⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para menores de 6 anos se pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽⁵⁾ Contraindicado nos casos de obstrução das vias biliares, cálculos biliares, infecções ou câncer de ducto biliar e câncer de pâncreas, devido aos efeitos colagogo e colerético.⁽⁶⁾ Pacientes com quadro de afecções severas no fígado, como hepatite viral, cirrose e hepatite tóxica não deverão fazer uso desse fitoterápico.⁽⁶⁾ Esse produto não deve ser usado durante a gravidez, devido a presença do alcaloide esparteína, que tem atividade ocitóxica.⁽⁷⁾ Mulheres em período de lactância não deverão fazer uso desse fitoterápico, devido à presença de alcaloides e risco de neurotoxicidade.⁽⁵⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Não ingerir doses maiores do que as recomendadas. O uso desse fitoterápico não deve ultrapassar quatro semanas consecutivas. Esse fitoterápico não deve ser utilizado por lactantes e mulheres grávidas sem orientação médica.⁽⁴⁾

EFEITOS ADVERSOS

Nas doses recomendadas não são conhecidos efeitos adversos ao fitoterápico. Doses acima das recomendadas causam irritação nas vias urinárias, vômitos e diarreia.⁽⁴⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre as interações medicamentosas com fitoterápicos à base de *P. boldus*.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Infuso.⁽²⁾ Cápsulas ou comprimidos contendo extrato seco.⁽⁴⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto e infantil acima de 12 anos. Infuso obtido com 1 a 2g da droga em 150 mL de água. Tomar 150 mL do infuso, 10 a 15 minutos após o preparo, duas vezes ao dia.⁽²⁾ Extrato seco, 50-100 mg/dose, duas a três vezes ao dia.⁽⁹⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

O uso desse fitoterápico não deve ultrapassar quatro semanas consecutivas.

SUPERDOSAGEM

Doses superiores às recomendadas poderão provocar distúrbios urinários, vômitos e diarreia. Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Alcaloides, flavonoides, cumarina, sesquiterpenoides e taninos.⁽³⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA**Ensaios não-clínicos****Farmacológicos**

As atividades colerética e antiespasmódica foram demonstradas por estudos *in vitro* e em órgãos isolados. Em estudos não-clínicos em ratos verificou-se a ação colerética do fitoterápico contendo *Peumus boldus*, medida pelo aumento da secreção de bile pela vesícula biliar. Os preparados contendo *P. boldus* aumentam a secreção biliar e fluidificam a

bile, sem alterar a sua composição.⁽⁸⁾ Os constituintes alcaloídicos estão associados à atividade colerética do fitoterápico.⁽⁹⁾ O alcaloide boldina age como relaxante da musculatura lisa intestinal, de acordo com estudos realizados em órgãos isolados.⁽¹⁰⁾

Toxicológicos

Em estudos verificaram o efeito teratogênico para o extrato de *P. boldus*.^(11,12) Na avaliação toxicológica do extrato hidroetanólico de *Peumus boldus* em ratos verificou-se que ratas prenhas, tratadas oralmente com 0,80 g/kg, não produziram alterações anatômicas no feto. Algumas alterações foram observadas no fígado, e poucos casos de aborto, o que indica moderação e cuidado na administração desse fitoterápico.⁽¹³⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

Toxicológicos

Não foram encontrados dados na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/21200001?tab=synonyms>>. Acesso em: 03 maio 2016.
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126 p.
- (3) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (4) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC)**. *Peumus boldus* Molina, *folium*. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018103.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (5) ALONSO J. **Tratado de Fitomedicina – Bases Clínicas y Farmacológicas**. Buenos Aires: ISIS Ediciones, 1998.
- (6) BRINKER, F. **Herb Contraindications & Drug Interactions**. 3th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications, 2001.
- (7) PFIRTER, B. Y.; MANDRILE, E. Farmoplasmas: Boldo. **Rev Bifase**, v. 6, n. 6, 1991.
- (8) SALATI, R.; LUGLI, R.; TAMBORINO, E. Valutazione delle proprietà coleretiche di due preparati contenente estratti di boldo e cascara. **Gastroenterology**, v. 30, p. 269-272, 1984.
- (9) NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. **Herbal Medicines: A Guide for Health Care Professionals**. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- (10) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants**. Paris: Lavoisier Publishing, 1995.
- (11) TAVARES, D. C.; TAKAHASHI, C. S. Evaluation of the genotoxic potential of the alkaloid boldine in mammalian cell systems *in vitro* and *in vivo*. **Mutation Research**, v. 321, p. 139-145, 1994.
- (12) ALMEIDA, F. C. G.; LEMONICA, I. P. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, p. 53-60, 2000.

(13) MORENO, P. H. R.; VARGAS, V. M.; ANDRADE, H. H.; HENRIQUES, A. T.; HENRIQUES, J. A. Genotoxicity of the boldine aporphine alkaloid in prokaryotic and eukaryotic organisms. **Mutation Research**, v. 280, p. 145-152, 1991.

(14) MENGUE, S. S.; MENTZ, L. A.; SHENKEL, E. P. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v.11, p.21-35, 2001.

Piper methysticum G. Forst

IDENTIFICAÇÃO

Família

Piperaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Kava-kava.⁽²⁾

Parte utilizada/ órgão vegetal

Rizoma.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicado para o tratamento sintomático de estágios leves a moderados de ansiedade e insônia, em curto prazo (1-8 semanas de tratamento).⁽³⁻¹²⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Durante a gravidez e lactação, e em pacientes com depressão endógena ou afecções hepáticas. Vários casos de toxicidade hepática foram relatados na Europa após uso de produtos à base de plantas contendo extratos de *P. methysticum*.^(4,13)

É contraindicado para pacientes com afecções hepáticas (hepatite, cirrose, icterícia e outros) e/ou que utilizam medicamentos que possam causar hepatotoxicidade, tais como acetaminofeno, inibidores da HMG-CoA redutase, isoniazida, metotrexato, entre outros.

Esse fitoterápico é contra indicado para menores de 12 anos, e para lactantes.

PRECAUÇÕES DE USO

P. methysticum não deve ser administrado por mais de 3 meses sem orientação médica. Mesmo quando administrado no intervalo de dosagem recomendada, reflexos motores e a capacidade de dirigir ou operar máquinas pesadas podem ser prejudicados.⁽⁴⁾

EFEITOS ADVERSOS

Estudo de farmacovigilância envolvendo 4.049 pacientes que receberam extrato padronizado de *P. methysticum* contendo 70% de kavapironas (extrato 150 mg, equivalente a 105 mg kavapironas) por via oral/dia durante sete semanas, reações adversas foram relatadas em 61 pacientes (1,5%). As principais reações foram queixas gastrointestinais ou reações alérgicas cutâneas.^(9,14) Em estudo com 3.029

pacientes que receberam extrato padronizado de *P. methysticum* com 30% de kavapironas (800 mg de extrato, equivalente a 240 mg kavapironas) por via oral/dia durante 4 semanas, reações adversas foram relatadas em 2,3% dos pacientes. Foram relatados casos de reações alérgicas, de queixas gastrointestinais, de cefaleia ou tonturas, e de outros problemas indefinidos.^(14, 25) A administração crônica do rizoma ou suas preparações podem causar coloração amarelada transitória da pele e unhas, reversível após a descontinuação da droga.⁽⁴⁾ Excesso e abuso crônico de infusões do rizoma têm sido historicamente associados à dermatopatia escamosa e eruptiva de etiologia desconhecida.⁽¹⁵⁾ Reações alérgicas da pele e ictiose também foram relatadas.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Em duas pacientes, a reação foi observada em áreas ricas em glândulas sebáceas, sendo que fizeram uso por 3 semanas em terapia antidepressiva sistêmica com o rizoma. A reação resultou na formação de pápulas e placas na face ventral e dorsal do tórax.⁽¹⁹⁾

Estudo em uma comunidade aborígine australiana demonstrou que o abuso crônico do rizoma de kava levou à desnutrição e perda de peso, aumento dos níveis de γ -glutamil transferase, diminuição dos níveis de proteína do plasma, e redução do volume de plaquetas e número de linfócitos.⁽²⁰⁾ Em voluntários saudáveis, distúrbios da acomodação visual, e distúrbios no equilíbrio oculomotor, foram notificados após a ingestão de grandes doses de kava.⁽²¹⁾ O consumo crônico (6 meses) de grandes quantidades da infusão do rizoma (5-6 xícaras/dia) tem sido relatado como causador de anorexia, diarreia e distúrbios visuais.⁽¹⁷⁾ Um relato de caso de atetose envolvendo membros, tronco, pescoço e da musculatura facial, com atetose acentuada da língua, foi associado ao consumo crônico de grandes quantidades do rizoma de kava.^(22,23)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A eficácia de medicamentos e drogas de ação central, tais como álcool, barbitúricos e outros psicofármacos pode ser potencializada.⁽⁴⁾ Foi relatada a interação medicamentosa entre *P. methysticum*, alprazolam, cimetidina e terazosina.⁽²⁴⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo a droga vegetal e extratos secos para uso oral.⁽⁴⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: droga vegetal ou extratos, equivalente a 60–210 mg de kavapironas ou 100 mg do extrato padronizado (70% de kavapironas), três vezes ao dia; na concentração de 30%, a dose é de 200 mg três vezes ao dia.^(4,7,10-12,25)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo médico.

SUPERDOSAGEM

Os sintomas de intoxicação após uso de altas doses de *P. methysticum* são: ataxia, desequilíbrio, distúrbios da fala, fadiga e sonolência, dificuldade de acomodação visual, dilatação das pupilas, distúrbios do balanço oculomotor, problemas articulares, perda de apetite e de peso e ressecamento da pele acompanhado de coloração amarelada. Adicionalmente, foram descritas reações paradoxais com potencialização da ansiedade e ocorrência de lesões hepáticas irreversíveis após superdosagem. A utilização de altas doses de *P. methysticum* foi relacionada ao aumento dos níveis de γ -glutamil transferase (GGT). Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente.⁽²⁶⁾

Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. Na superdosagem aguda, o tratamento deve ser instituído com passagem de sonda nasogástrica seguida de esvaziamento e lavagem gástrica. Os sintomas de superdosagem melhoram com a interrupção da administração de *P. methysticum*. Se ocorrer eritema ou edema em extensas áreas, pode ser necessário o uso de corticoides.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Lactonas: kavalactonas, também conhecidas como kavapironas.⁽²⁷⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaios não-clínicos

Farmacológicos

Em estudos *in vitro* não ocorreram o bloqueio da recaptação de serotonina por kavalactonas de forma

significativa, entretanto, verificou-se o bloqueio para a noradrenalina por três lactonas, descrevendo-se assim outro possível mecanismo de ação.⁽²⁸⁾

Em modelos animais, kava é conhecida por inibir convulsões induzidas experimentalmente.⁽²⁹⁾ Estudos possibilitaram considerar que esse efeito anticonvulsivo pode ser mediado por receptores de canal de Na⁺ locais, que são alvos comuns de drogas antiepilépticas.⁽³⁰⁻³²⁾

Toxicológicos

A DL₅₀ do extrato acetônico padronizado em 70% de kavalactonas, em camundongos e ratos, foi maior que 1,5 g/kg após a administração oral e maior que 0,360 g/kg após administração intraperitoneal. Esse extrato em camundongos, nas doses de 0,770-2,800 g/kg de peso, por via oral, e nas doses de 0,280 a 0,600 g/kg de peso por via intraperitoneal, bem como em ratos, nas doses de 0,770-2,100 g/kg de peso por via oral e 0,280-0,460 g/kg de peso por via intraperitoneal, desencadeou efeitos dose-dependentes na redução da motilidade espontânea, ataxia, sedação, em decúbito lateral com redução dos reflexos por estímulo, inconsciência e morte por parada respiratória. Resultados similares foram observados após a administração intraperitoneal ou intragástrica de diidrometisticina e diidrokaína. O extrato acetônico foi testado quanto a sua toxicidade crônica, em ratos e cães, por um período de 26 semanas; a dose máxima em ratos foi de 320 mg/kg e em cães foi de 60 mg/kg. Nessas doses, foram observadas alterações histopatológicas em tecidos do fígado e dos rins. Os cães toleraram dose de 24 mg/kg/dia e os ratos de 20 mg/kg/dia, sem apresentar reações adversas.⁽³³⁾

Ensaios clínicos

Farmacológicos

O extrato de *P. methysticum* é desprovido de propriedades hipnóticas como mostram ensaios clínicos acompanhados de EEG quantitativo.⁽³²⁾ Em estudos clínicos sobre a influência na qualidade do sono, observou-se que a quantidade de fusos de sono e a porcentagem de sono profundo aumentaram, o sono REM não apresentou alterações, o estágio 1 do sono e a latência do sono tenderam a diminuir e o tempo de sono subjetivo aumentou. A influência de fitoterápicos à base de *P. methysticum* sobre a qualidade do sono não é acompanhada de restrição na capacidade de reação.⁽³²⁾

A metanálise de três ensaios clínicos em que utilizaram doses de 100 mg, administrados três vezes ao dia, do extrato padronizado de *P. methysticum* WS 1490, correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas, durante quatro, oito e 24 semanas, que envolveram 198 pacientes, sendo que 51% dos pacientes

foram diagnosticados pelo padrão da *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM III-R). Nos três ensaios houve resultados favoráveis ao extrato de *P. methysticum* (apresentando redução de 10 pontos na escala de ansiedade de Hamilton) em relação ao placebo, e a metanálise desses resultados mostrou redução significativa no escore total da escala de Hamilton em favor de *P. methysticum*.⁽³⁴⁾

Estudo de metanálise para demonstrar a eficácia terapêutica e a segurança de extratos padronizados de kava no tratamento da ansiedade foi realizado, envolvendo 158 pacientes com ansiedade não-psicótica, escore 19 na escala de ansiedade de Hamilton, e que receberam 300 mg/dia do extrato de *P. methysticum* (correspondendo a 210 mg/dia de kavalactonas). A metanálise sugeriu redução significativa no escore total da escala de ansiedade de Hamilton nos pacientes tratados com o extrato padronizado de *P. methysticum* em relação àqueles tratados com o placebo.⁽³⁵⁾

Em estudo duplo-cego, placebo controlado, com 29 pacientes tratados durante quatro semanas com 100 mg de extrato de kava (padronizado em 70% de kavalactonas) três vezes ao dia, em comparação com o grupo placebo, verificou-se que o grupo kava diminuiu de maneira significativa os sintomas de ansiedade medidos na escala de ansiedade de Hamilton.⁽⁵⁾

Em estudo duplo cego, placebo controlado com dois grupos de 20 mulheres, que usaram a mesma dosagem do estudo anteriormente descrito, concluiu-se que o grupo kava foi eficaz em diminuir a ansiedade associada à menopausa.⁽⁶⁾

Em uma série de estudos, extratos de kava têm sido comparados favoravelmente à prescrição de medicamentos, tais como ansiolíticos e antidepressivos tricíclicos (muitas vezes utilizados para tratar transtornos de ansiedade), e sem os efeitos adversos comumente relatados para estas drogas.^(7,8) O uso de Kava não diminui a atenção e parece melhorar a concentração. Em dois estudos separados, oxazepam (medicamento ansiolítico) diminuiu o tempo de reação, enquanto kava reforçou a performance.^(9,10)

Toxicológicos

Com doses 100 vezes maiores do que aquelas testadas clinicamente e recomendadas na terapêutica para *P. methysticum*, observou-se a ocorrência dos seguintes sinais e sintomas: ataxia, erupção cutânea, queda de cabelo, icterícia de pele, esclerótica e unhas, vermelhidão nos olhos, dificuldade de acomodação visual, problemas de audição, dificuldade de deglutição, até problemas respiratórios, perda de apetite e de peso.^(4,26)

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/25001137>>. Acesso em: 03 maio 2016.
- (2) **WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 231-245, 2004.
- (3) **EMSER, W.; BARTYLLA, K.** Verbesserung der Schlafqualität. Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 1490 auf das Schlafmuster bei Gesunden. **Neurologie/Psychiatrie**, v. 5, p. 636-642, 1991.
- (4) **BLUMENTHAL, M. et al. (Ed.). The complete German Commission E monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
- (5) **JOHNSON, D. et al.** Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. Eine Pilotstudie mit randomisierter Auswertung. **Neurologie/Psychiatrie**, v. 5, p. 349-354, 1991.
- (6) **KINZLER, E.; KROMER, J.; LEHMANN, E.** Wirksamkeit eines Kava-Spezialextraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Doppelblind-Studie gegen Placebo über 4 Wochen. **Arzneimittel-Forschung**, v. 41, p. 584-588, 1991.
- (7) **LEHMANN, E. et al.** Efficacy of a special kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin - a double-blind placebo-controlled study of four weeks' treatment. **Phytomedicine**, v. 3, p. 113-119, 1996.
- (8) **SCHULZ, V.; HÜBNER, W. D.; PLOCH, M.** Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. **Phytomedicine**, v. 4, p. 379-387, 1997.
- (9) **SIEGERS, S. P. et al.** Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung L 1090 mit Laitan Kapseln. **Ärztliche Forschung**, v. 39, p. 6-11, 1992.
- (10) **VOLZ, H. P.; KIESER, M.** Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders - a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 1-5, 1997.
- (11) **WARNECKE, G. et al.** Wirksamkeit von Kawa-Kava-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kawa-Extrakt WS 1490. **Zeitschrift für Phytotherapie**, v. 11, p. 81-86, 1990.
- (12) **WARNECKE, G.** Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. **Fortschritte der Medizin**, v. 109, p. 119-122, 1991.

- (13) *Piper methysticum* G. Forst. **BRITISH herbal pharmacopoeia**. London: British Herbal Medicine Association, 1996.
- (14) BLASCHEK, W. *et al.* (Ed.). **Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K**, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (15) NORTON, S. A.; RUZE, P. Kava dermopathy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, p. 89-97, 1994.
- (16) RUZE, P. Kava-induced dermopathy: a niacin deficiency? **Lancet**, v. 335, p. 1442-1445, 1990.
- (17) SIEGEL, R. K. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. **Journal of the American Medical Association**, v. 236, p. 473-476, 1976.
- (18) SÜSS, R.; LEHMANN, P. Hämatogenes Kontaktekzem durch pflanzliche Medikamente am Beispiel des Kavawurzel-Extraktes. **Hautarzt**, v. 47, p. 459-461, 1996.
- (19) JAPPE, U. *et al.* Sebotoxic drug reaction resulting from kava-kava extract therapy: a new entity? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 38, p. 104-106, 1998.
- (20) MATHEWS, J. D. *et al.* Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community. **Medical Journal of Australia**, v. 148, p. 548-555, 1988.
- (21) GARNER, L. F.; KLINGER, J. D. Some visual effects caused by the beverage kava. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 13, p. 307-311, 1985.
- (22) SPILLANE, P. K.; FISCHER, D. A.; CURRIE, B. J. Neurological manifestations of kava intoxication. **Medical Journal of Australia**, v. 167, p. 172-173, 1997.
- (23) STRAHL, S. *et al.* Nekrotisierende Hepatitis nach Einnahme pflanzlicher Heilmittel. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 123, p. 1410-1414, 1998.
- (24) ALMEIDA, J. C.; GRIMSLEY, E. W. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. **Annals of Internal Medicine**, v. 125, p. 940-941, 1996.
- (25) HOFFMANN, R.; WINTER, U. Therapeutische Möglichkeiten mit einem hochdosierten standardisierten Kava-Kava Präparat (Antares 120) bei Angsterkrankungen. **V Phytotherapie Kongress**, Bonn, 1993.
- (26) WOELK, H. *et al.* Behandlung von Angst-Patienten. **Zeitschrift für Allgemeine Medizin**, v. 69, p. 271-277, 1993.
- (27) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Paris: Lavoisier, 1995.
- (28) SEITZ, U.; SCHULE, A.; GLEITZ, J. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. **Planta Med**, v. 63, p. 548-549, 1997.
- (29) WHO. World Health Organization. **Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products**. World Health Organization, Geneva, 2007. 82p.
- (30) WHO. World Health Organization. **Quality control methods for medicinal plant materials**. World Health Organization, Geneva, 1998.
- (31) *Piper methysticum* G. Forst. **EUROPEAN pharmacopoeia**, 3th ed. Strasbourg: Council of Europe, 1996.
- (32) WHO. World Health Organization. **Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (document WHO/FSF/FOS/97.7)**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1997.
- (33) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f12914004f88c99cbab0ff9a71dcc661/Piper+methysticum++bula+Profissional+de+sa%20C3%BAde.doc?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (34) PITTLER, M.H.; ERNST, E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. **Journal Clinical Psychopharmacology**, v. 20, p. 84-89, 2000.
- (35) PITTLER, M.H.; ERNST, E. Kava for treating anxiety - a meta-analysis of randomized trials. **Perfusion**, v. 15, p. 474-481, 2002.

Psidium guajava L.

IDENTIFICAÇÃO

Família

Myrtaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Goiabeira.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Ramos novos, com folhas jovens.⁽⁴⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Tratamento da diarreia aguda não infecciosa e enterite por rotavirus.^(4,21,22,23,24)

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ou alergia à droga vegetal.⁽⁴⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Não exceder a dose recomendada ou a duração do tratamento.⁽⁵⁾

EFEITOS ADVERSOS

Alergia aos componentes do fitoterápico.⁽⁴⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo a droga vegetal ou extrato seco, e infuso.⁽⁴⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Uso interno

Oral. Para diarreia: 500 mg da droga vegetal em pó (folha) três ou quatro vezes ao dia.⁽⁴⁾ Extrato seco 250 a 350 mg de 3 a 4 vezes por dia.⁽²⁰⁾

Tomar uma dose de 150 mL do infuso de duas a três vezes ao dia.⁽⁴⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não exceder a dosagem recomendada ou a duração do tratamento.⁽¹⁴⁾

SUPERDOSAGEM

Suspender o uso e manter o paciente sob observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Flavonoides, terpenoides (sesquiterpenos e triterpenos) e taninos.^(4,6,7)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaios não-clínicos

Farmacológicos

A infusão das folhas inibiu a diarreia induzida por citrato de sódio e laurilsulfoacetato de sódio quando administrado por lavagem gástrica de ratos na dose de 10,0 mL/kg de peso corporal.⁽⁸⁾ A administração intragástrica do extrato das folhas a ratos na dose de 200 mg/kg de peso corporal preveniu a diarreia induzida por óleo de rícino.^(9,10) O extrato das folhas inibiu o reflexo peristáltico induzido eletricamente do íleo de cobaia isolado na concentração de 100 µg/mL.⁽¹¹⁾

O extrato das folhas reduziu as contrações espontâneas do íleo isolado de rato e de cobaia nas concentrações de 20 mL/L e 80 ng/mL, respectivamente.^(8,10,13) Um extrato de folhas causou atividade relaxante do músculo liso em íleo de cobaia *in vitro*, na concentração de 250-1000 µg/mL, e na concentração de 0,2 mg/mL reduziu as contrações induzidas pela acetilcolina no íleo de cobaia em 95-100%.^(13,14,15)

Toxicológicos

Em testes de toxicidade crônica, o extrato aquoso de folhas foi administrado por sonda gástrica a 128 ratos de ambos os sexos em doses de 0,2, 2,0 e 20,0 g/dia (1, 10 e 100 vezes a dose terapêutica normal para o tratamento de diarreia) durante 6 meses. Com os resultados verificou-se que o ganho de peso corporal em ratos machos foi mais baixos. Aumentos significativos no soro foram observados na contagem de glóbulos brancos, na fosfatase

alcalina, na transaminase glutamato piruvato e nos níveis de ureia. Os níveis de sódio e colesterol foram significativamente reduzidos ($p < 0,05$) indicando sinais de hepatotoxicidade. Nas fêmeas, os níveis de sódio, potássio e albumina aumentaram significativamente ($p < 0,05$), enquanto que o número de plaquetas e globulina foram significativamente menores ($p < 0,05$). A avaliação histopatológica mostrou grau leve de mudança da massa gorda e hidronefrose nos machos e nefrocalcinose e pielonefrite aguda nas fêmeas.⁽⁵⁾

Num estudo verificou-se que não houve mortes em ensaio de toxicidade aguda em dois modelos experimentais e os resultados histológicos não estavam relacionados à toxicidade.⁽⁵⁾ No estudo *in vitro* com *Aspergillus nidulans* D-30 verificou-se a ausência de genotoxicidade e efeito mutagênico em ensaio de micronúcleos.⁽¹⁶⁾

Ensaio clínico

Farmacológicos

O uso da infusão de folhas de *P. guajava* foi eficaz no tratamento de enterite rotaviral infantil, mostrando redução no tempo do trânsito intestinal, cessando a diarreia, associado à diminuição no conteúdo de sódio e glicose nas fezes.⁽¹⁷⁾ O uso da tintura das folhas de *P. guajava* a 20% causou efeito antidiarreico importante em pacientes com diarreia aguda simples.⁽¹⁸⁾ Pacientes do sexo feminino com idade média de 19 anos tratadas com o extrato das folhas de *P. guajava* com a dose de 6 mg/dia mostraram redução significativa da dismenorreia quando comparada ao tratamento convencional (Íbuprofeno).⁽¹⁹⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/22101794?tab=synonyms>>. Acesso em: 03maio 2016.
- (2) LOZOYA, X.; REYES-MORALES, H.; CHÁVEZ-SOTO, M. A.; MARTÍNEZ-GARCÍA, M. C.; SOTO-GONZÁLEZ, Y.; DOUBOVA, S. V. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava folia* in the treatment of acute diarrheic disease. **J Ethnopharmacol**, v. 83, p. 19-24, 2002.
- (3) RYU, N. H.; PARK, K. R.; KIM, S. M.; YUN, H. M.; NAM, D. *et al.* A Hexane Fraction of Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) Induces Anticancer Activity by Suppressing AKT/Mammalian Target of Rapamycin/Ribosomal p70 S6 Kinase in Human Prostate Cancer Cells. **J Med Food**, v. 15, p. 231-241, 2012.
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 4, p. 127-139, 2009.
- (5) ATTAWISH, A. *et al.* Toxicity study of *Psidium guajava* Linn. leaves. **Bulletin of the Department of Medical Sciences**, v. 37, p. 289-305, 1995.
- (6) PARK, B.; MATSUTA, T.; KANAZAWA, T.; PARK, C.; CHANG, K.; ONJO, M. Phenolic compounds from the leaves of *Psidium guajava* II. Quercetin and its glycosides. **Chemistry of natural compounds**, v. 48, n. 3, p. 447-479, 2012.
- (7) VARGAS, A. D.; SOTO, H. M.; GONZALEZ, H. V. A.; ENGLEMAN, E. M.; MARTINEZ, G. A. Kinetics of accumulation and distribution of flavonoids in guava (*Psidium guajava*). **Agrociencia**, v. 40, p. 109-115, 2006.
- (8) LUTTERODT, G. D. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 37, p. 151-157, 1992.
- (9) OLAJIDE, O. A.; AWE, S. O.; MAKINDE, J. M. Pharmacological studies on the leaf of *Psidium guajava*. **Fitoterapia**, v. 70, p. 25-31, 1999.
- (10) TONA, L. *et al.* Biological screening of traditional preparations from some medicinal plants used as antidiarrhoeal in Kinshasa, Congo. **Phytomedicine**, v. 6, p. 59-66, 1999.
- (11) LOZOYA, X. *et al.* Quercetine glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. **Archives of Medical Research**, v. 25, p. 11-15, 1994.

- (12) SINGH, R. B.; RASTOGI, S. S.; SINGH, R.; GHOSH, S.; NIAZ, M. A. Effects of guava intake on serum total high-density lipoprotein cholesterol levels and on systemic blood pressure. **American Journal of Cardiology**, v. 70, p. 1287–1291, 1992.
- (13) LOZOYA, X.; BECERRIL, G.; MARTINEZ, M. Modelo de perfusion intraluminal Del ileon del cobayo *in vitro* en el estudio de las propiedades antidiarreicas de La guayaba (*Psidium guajava*) [Intraluminal perfusion model of *in vitro* guinea pig's ileum as a model of study of the antidiarrheal properties of the guava (*Psidium guajava*)]. **Archivos de Investigacion Médica**, v. 21, p. 155, 1990.
- (14) MECKES, M. *et al.* Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on central nervous system. **Phytotherapy Research**, v. 10, p. 600–603, 1996.
- (15) KAMBU, K. *et al.* Activite antispasmodique d'extraits a partir de plantes utilisees en preparacions comme antidiarrheiques a Kinshasa, Zaire [Antispasmodic activity of extracts used in traditional plant antidiarrheic preparations in Kinshasa, Zaire]. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 48, p. 200–208, 1990.
- (16) MARTINEZ, M. J.; LOPEZ, M.; BADELL, J. B.; PEREZ, H. B.; MONTES, M. E.; REGO, R. Estudio toxicológico preclinico de La *Psidium guajava* L. (guayaba). **Rev Cubana Plant Med**, v. 2001, n. 2, 2001.
- (17) LIAN-BO, W.; ZHI-JUN, L.; BAO-TIAN, C.; SHENG-YUN, S.; TU, L.; YUN-FEI, G.; JI-IAI, L. Clinical study on tratmente of infantille rotaviral enterites with guava leaf. **CJIM**, v. 7, 86- 89, 2001.
- (18) ECHEMENDIA, C. E.; MORON, R. F. J. Tintura de hojas de *Psidium guajava* L. en pacientes con diarrea aguda simple. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 9, 340–356, 2004.
- (19) VLADISLAVOVNA, S. D.; REYES, H. M.; FLORES, H. S.; MARTINEZ-GARCIA, M. C.; GONZ'ALEZ DE COSSIO, O. M.; CHAVEZ, S. M. A.; RIVERA, A. E.; LOZOYA, X. Effect of a Psidii guajavae *folium* extract in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 305–310, 2007.
- (20) PANIZZA, S. T. Como prescrever ou recomendar plantas medicinais e fitoterápicos. São Paulo: CONBRAFITO, 2010.
- (21) GILBERT, B.; FERREIRA, J. L. P.; ALVES, L. F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba, Brasil: Abifito, 2005.
- (22) AMADO, R. R.; PRADA, A. L.; RONDÓN, L. P. Hojas de *Psidium guajava* L. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 47, n. 1, p. 127–135, 2013.
- (23) DUKE, J. A.; BOGENSCHUTZ-GODWIN, M. J.; DUCCELLIER J.; DUKE, P. K. Handbook of medicinal herbs. Boca Raton, Florida: CRC Press, v.2, 2002.
- (24) LOPEZ, N. M.; BUSTAMANTE, G. A.; ABAD, A. A. Plantas Medicinales: Guia para su uso em la Atención Primaria de Salud. Rosario, Argentina: CORPUS. v. 1, 2008.

Rhamnus purshiana DC.

SINÔNIMIA: *Frangula purshiana* (DC.) A. Gray

IDENTIFICAÇÃO**Família**

Rhamnaceae.^(1,2)

Nomenclatura popular

Cáscara-sagrada.^(1,3)

Parte utilizada/órgão vegetal

Cascas secas. A casca fresca contém antronas livres e deve ser seca por pelo menos 1 ano ou envelhecida artificialmente por calor ou aeração antes da utilização terapêutica.^(2,3,4)

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicado para tratamento de curto prazo da constipação intestinal ocasional.^(5,6,7,8)

CONTRAINDICAÇÕES

Não deve ser administrado a pacientes com obstrução intestinal e estenose, atonia, doenças inflamatórias do cólon (colite ulcerosa, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn), apendicite, desidratação grave e depleção de eletrólitos ou constipação intestinal crônica.^(7,9) Tal como acontece com outros laxantes estimulantes, a cáscara sagrada é contraindicada em pacientes com dores, cólicas, hemorroidas, nefrite ou quaisquer sintomas de distúrbios abdominais não diagnosticados, como dor, náuseas ou vômitos.⁽¹⁰⁾

Contraindicado para menores de 10 anos, grávidas,^(11,12) lactantes,⁽¹²⁾ nos casos de insuficiência hepática, renal e cardíaca e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.⁽⁷⁾

PRECAUÇÕES DE USO

A cáscara-sagrada e outros laxantes contendo glicosídeos antraquinônicos não devem ser utilizados de forma contínua por mais de 1-2 semanas, devido ao risco de desequilíbrio eletrolítico.⁽¹⁰⁾

EFEITOS ADVERSOS

Doses únicas de cáscara-sagrada podem resultar em câimbras, e desconforto do trato gastrointestinal, o

que pode necessitar de redução da dosagem.⁽⁸⁾ A sobredosagem pode conduzir à espasmos abdominais, cólicas e dor, bem como a formação de fezes aquosas. Abuso de laxantes a longo prazo pode levar a desequilíbrio eletrolítico (hipocalemia e hipocalcemia), acidose metabólica, má absorção de nutrientes, perda de peso, albuminúria e hematuria.^(13,14)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O trânsito intestinal acelerado pode resultar na absorção reduzida de fármacos administrados oralmente.⁽¹⁵⁾ O desequilíbrio eletrolítico causado pelo uso de cáscara-sagrada, tais como hipocalemia (redução do potássio sérico), pode potencializar os efeitos dos glicosídeos cardiotônicos (por exemplo, digoxina, digitálicos ou estrofantina). A hipocalemia resultante do abuso de laxantes a longo prazo também pode potencializar os efeitos de fármacos antiarrítmicos (por exemplo, quinidina), provocando mudanças do ritmo cardíaco por afetar os canais de potássio. A hipocalemia causada por fármacos como diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz pode ser acentuada, e o desequilíbrio eletrolítico poderá ser agravado.⁽⁸⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo a droga vegetal, na forma de pó, ou extratos secos. Tintura, extrato fluido, outras preparações líquidas e sólidas, devem ser guardadas em recipientes resistentes a luz e hermeticamente fechados.^(2,16,17)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

Oral. Droga vegetal: de 0,3 a 1,0 g em dose única diária. Extrato seco: de 57 a 108 mg em dose única diária. Todas as preparações padronizadas para conter 20-30 mg de derivados hidroxiantracênicos calculados como cascarosídeo A. Administrar preferencialmente ao deitar, ou em duas doses divididas, uma de manhã e uma à noite, ao deitar.^(7,8,22)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não deve ultrapassar mais de 2 semanas, devido ao risco de desequilíbrio eletrolítico.⁽¹⁰⁾

SUPERDOSAGEM

Os principais sintomas de sobredosagem de laxantes antraquinônicos são cólicas intestinais e diarreia severa com consequente perda de fluidos e eletrólitos. O tratamento da superdosagem deve ser baseado na reposição de eletrólitos. Os níveis de

eletrólitos devem ser monitorados, particularmente o de potássio, principalmente em idosos e jovens.⁽¹⁰⁾

A ingestão crônica e em altas doses de produtos contendo antranóides poderá desencadear um quadro de hepatite tóxica.⁽¹⁷⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Os constituintes são glicosídeos hidroxiantracênicos (6-9%). Desses 80 a 90% de cascarosídeos A-D. Glicosídeos antracênicos e antraquinonas.^(5,18,8,10)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Foi demonstrado que os efeitos laxantes da cáscara-sagrada são devidos principalmente aos glicosídeos antraquinônicos, cascarosídeos A-D.^(5,13) Após administração oral da cáscara-sagrada, os glicosídeos hidroxiantracênicos não são absorvidos na parte superior do intestino, mas são hidrolisados no cólon por bactérias intestinais para formar os metabólitos farmacologicamente ativos. Esses metabólitos são parcialmente absorvidos no cólon e atuam como estimulante e irritante no trato gastrointestinal.^(12,14,15,17) O mecanismo de ação é duplo. Primeiro, há estimulação da motilidade do cólon, resultando num aumento da propulsão e aceleração do trânsito das fezes através do cólon (que reduz a absorção de fluido a partir da massa fecal). Segundo, existe aumento da permeabilidade paracelular através da mucosa do cólon, provavelmente devido à inibição do transportador sódio/potássio adenosina trifosfatase ou inibição dos canais de cloreto.^(14,19) Com o aumento da permeabilidade há aumento do teor de água no cólon.^(12,19)

O efeito laxante da cáscara-sagrada geralmente não é observado até 6-8 horas após a administração oral. Os glicosídeos antracênicos são predominantemente excretados nas fezes, mas também são excretados na urina, produzindo coloração alaranjada; antro-nas e antranóis são excretados no leite materno.⁽¹⁴⁾

Toxicológicos

Em estudos com o glicosídeo antracênico, aloína, houve baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos. Sobre a teratogenicidade, aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos

teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas. Em experimentos em que a aloína foi administrada em camundongos na dose de 140 mg/kg/dia por 140 dias, não houve formação de tumor colorretal, descartando uma ação mutagênica.⁽²⁰⁾

Com dados experimentais, principalmente em testes *in vitro* verificou-se risco genotóxico de vários antranóides no ensaio de *Salmonella*/microsoma. Os constituintes químicos antraquinônicos, aloemodina, emodina e crisofanol foram levemente mutagênicos. A emodina foi altamente mutagênica no teste de mutação V79-HGPRT. Em teste mutagênico *in vitro* de *Salmonella*/microsoma, e no teste de reparação de DNA de hepatócitos primários de rato, emodina e frangulina desencadearam aumento da mutação ou indução da reparação do DNA de forma dose-dependente.⁽²¹⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

A cáscara-sagrada está incluída no grupo farmacoterapêutico dos laxantes estimulantes ou irritantes (de contato). Os derivados 1,8-dihidroxiantracênicos desencadeiam efeito laxante por dois mecanismos de ação diferentes:

I- estimulação da motilidade do intestino grosso que resulta na aceleração do trânsito no cólon;

II - influência sobre os processos de secreção concomitante por dois mecanismos: a inibição da absorção de água e eletrólitos (Na⁺, Cl⁻) para as células epiteliais do cólon (efeito antiabsortivo) e estimulação da secreção de água e eletrólitos para o lúmen do cólon (efeito secretagogo), resultando no aumento da concentração de fluido e eletrólitos no lúmen do cólon.

A defecação ocorrerá depois de 6-12 horas da administração da cáscara-sagrada, devido ao tempo necessário para o transporte para o cólon e metabolização das substâncias ativas.⁽¹⁸⁾

Toxicológicos

O uso de laxantes como fator de risco para câncer colorretal (CRC) foi investigado em ensaios clínicos. Alguns estudos revelaram risco para CRC associado com o uso de laxantes contendo antraquinonas.⁽¹⁸⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/27500188>. Acessado em: 12 jul. 2014.
- (2) BEDEVIAN, A.K. **Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages**. Cairo: Argus & Papazian Press, 1936.
- (3) BRUNETON, J. **Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants**. Paris: Lavoisier, 1995.
- (4) *Rhamnus purshiana*. **British Herbal Pharmacopoeia**. London: British Herbal Medicine Association, 1996.
- (5) *Rhamnus purshiana*. **The United States pharmacopeia 24: national formulary 19**. Rockville, MD, **THE UNITED States Pharmacopeia Convention**, 1996.
- (6) Farnsworth NR, ed. **NAPRALERT database**. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, July 8, 1998. Disponível em: <http://www.napralert.org/>. Acesso em: 12 jul. 2014.
- (7) ALBRECHT, M. Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®. **Zeitschrift für Klinische Medizin**, v. 47, p. 87–92, 1992.
- (8) FEHER, J; LANG, I; Wirkmechanismen der sogenannten Leberschutzmittel. **Bayer Internist**, v. 4, p. 3–7, 1988.
- (9) FINTELMANN, V.; ALBERT, A. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Legalon® bei toxischen Lebererkrankungen im Doppelblindversuch. **Therapiewoche**, v. 30, p. 5589–5594, 1980.
- (10) GRÜNGREIFF, K. Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausärztlichen Praxis. **Die Medizinische Welt**, v. 46, p. 222–227, 1995.
- (11) *Rhamnus purshiana*. **Pharmacopée française**. Paris: Adrapharm, 1996.
- (12) BLUMENTHAL, M. *Rhamnus purshiana*. **The complete German Commission E monographs**. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
- (13) GYÖRGY, I.; AZVEDO, M.S.; MANSO, C. Reactions of inorganic free radicals with liverprotecting drugs. **Radiation Physical Chemistry**, v. 36, p. 165–167, 1990.
- (14) LÁNG, I. Hepatoprotective and immunomodulatory effects of antioxidant therapy. **Acta Medica Hungarica**, v. 45, p. 287–295, 1988.
- (15) DE WITTE, P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. **Pharmacology**, 47, 86–97, 1993.
- (16) BLASCHEK, W. eds. **Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A–K**. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (17) EMA. European Medicines Agency. **Community Herbal Monograph on *Rhamnus purshiana***. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018424.pdf. Acesso em: 27 jan. 2015.
- (18) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2. World Health Organization. 2002. p. 262.
- (19) DE WITTE, P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. **Pharmacology**, v. 47 supl. 1, p. 86–97, 1993.
- (20) TUROLLA, M. S. R; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 2, 2006.
- (21) LOBO, C. R. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): Uma Revisão de Literatura. **Rev de Divulg Científica Sena Aires**, v. 07, n. 12, 2012.
- (22) WICHTL, M. (Ed.), **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**, Third Edition, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany, 2004.

Senna alexandrina Mill.

SINONÍMIA: *Cassia acutifolia* Delile; *Cassia alexandrina* (Garsault) Thell.; *Cassia angustifolia* Vahl; *Cassia senna* L.; *Senna acutifolia* (Delile) Batka; *Senna alexandrina* Garsault; *Senna angustifolia* (Vahl) Batka

IDENTIFICAÇÃO

Família

Leguminosae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Sene, sena.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Folhas e frutos.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Tratamento de constipação intestinal ocasional.⁽²⁻⁷⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para menores de 12 anos, grávidas e lactantes e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.^(2,3,5,6,8)

Não deve ser utilizado em casos de constipação intestinal crônica,⁽²⁾ distúrbios intestinais, tais como obstrução e estenose intestinal, atonia, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa, colopatias inflamatórias) e dores abdominais,^(2,4,6) desidratação severa,^(2,5) hemorroidas, apendicite, hipocalemia, doença inflamatória pélvica, período menstrual, cistite, insuficiência hepática, renal ou cardíaca.^(3,8)

Contraindicado para pacientes com náuseas, vômito ou quando algum sintoma agudo ou crônico não diagnosticado estiver presente.⁽²⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.⁽²⁾

Sangramento retal ou insuficiência de peristalse, decorrentes do uso prolongado, podem indicar condições graves.^(9,2)

Metabólitos ativos, por exemplo, reinantronas, passam para o leite materno em pequenas quantidades.

Em experiências com animais concluiu-se que a passagem de reinantronas através da placenta é baixa.⁽⁵⁾

Esse fitoterápico não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.^(2,10)

EFEITOS ADVERSOS

O uso da *S. alexandrina* pode ocasionar desconforto no trato gastrointestinal, com presença de espasmos e cólicas abdominais.^(2,3,4,6,8) Nesse caso diminuir a dose.⁽⁶⁾

As antraquinonas podem alterar a cor da urina para amarela escura ou marrom avermelhada, o que desaparece com a suspensão do uso do fitoterápico.^(2,3)

A *pseudomelanosis coli* (acúmulo de macrófagos pigmentados no interior da submucosa intestinal) pode ocorrer após o uso prolongado,^(5,11) é inofensiva e desaparece com a descontinuação do fitoterápico.^(2,3,5,6)

O uso crônico ou superdosagem pode resultar em diarreia, com distúrbios hidroeletrolíticos, acidose ou alcalose metabólica, albuminúria, hematúria e principalmente hipocalemia. A deficiência de potássio pode conduzir à disfunção cardíaca e neuromuscular,^(2,5,6) lentidão, inibição do peristaltismo intestinal e má absorção,⁽⁵⁾ além de dependência, com possível necessidade de aumento da dose,^(2,5) podendo resultar no agravamento da constipação intestinal.^(3,5)

O uso prolongado também está associado à redução na concentração de globulinas séricas,^(3,4) perda de peso e desenvolvimento de caquexia.^(2,4,5)

Em pacientes idosos, o uso contínuo de laxantes pode ocasionar exacerbação da fraqueza e hipotensão arterial ortostática.⁽²⁾

O uso a longo prazo pode resultar em tetania, hiperaldosteronismo, excreção de aspartilglicosamina e nefrite. Além disso, dados conflitantes sugerem que possam ocorrer alterações anatômicas do cólon e danos ao sistema nervoso do tecido entérico.^(3,7,8)

O uso prolongado e excessivo da *S. alexandrina* foi associado a casos de “dedo em baqueta de tambor”, reversível após a descontinuação do uso da droga.⁽⁴⁾

Em casos raros, pode levar a nefropatia, e edema.⁽²⁾ Há relato de hepatite após o abuso crônico desse fitoterápico.⁽²⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O aumento do peristaltismo intestinal, em virtude da utilização de *S. alexandrina*, pode reduzir a absorção de fármacos administrados oralmente,

como por exemplo, os estrógenos assim como os anticoncepcionais orais.⁽²⁾

A hipocalcemia, decorrente da utilização prolongada de *S. alexandrina*, pode potencializar os efeitos dos glicosídeos cardiotônicos (digitálicos, *Strophantus* spp.) e as arritmias cardíacas ou os efeitos antiarrítmicos, quando do uso concomitante de fármacos antiarrítmicos como a quinidina.^(2,6)

O uso simultâneo de *S. alexandrina* com outros medicamentos ou drogas vegetais que induzem à hipocalcemia, como diuréticos tiazidas, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz, pode exacerbar o desequilíbrio eletrolítico, resultando em disfunções cardíacas e neuromusculares.⁽⁶⁾ Pode haver interação da *S. alexandrina* com a nifedipina e indometacina e outros anti-inflamatórios não hormonais.

A alteração de coloração na urina causada pelas antraquinonas pode influenciar em testes de diagnósticos resultando em falso positivo para urobilinogênio e para dosagem de estrógeno pelo método de Kober.^(2,3,6)

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo a droga vegetal, e extratos padronizados em senosídeos.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto e infantil acima de 12 anos. Droga vegetal: 1 a 2g de folhas ou frutos, diariamente antes de dormir. 150 mg de extrato seco, de uma a três vezes ao dia, equivalente a 10-30 mg de senosídeos (calculados como senosídeo B), administrada à noite.⁽²⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Contraindicado por mais de duas semanas sem supervisão médica.⁽²⁾

SUPERDOSAGEM

Os principais sintomas da superdosagem são dores abdominais,^(5,6) espasmos, náusea, cólicas e diarreias severas, com consequente perda excessiva de fluidos e eletrólitos.⁽⁵⁾

Deve-se manter tratamento de suporte, através da ingestão de grandes quantidades de líquidos. Os eletrólitos, especialmente o potássio, devem ser monitorados, particularmente em idosos e crianças.^(2,5,6)

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Glicosídeos antracênicos.⁽²⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaios não-clínicos

Farmacológicos

O efeito do extrato de *Senna alexandrina* está relacionado aos derivados antraquinônicos, senosídeos A e B. Em estudo realizado com senosídeos A e B em animais, substâncias que são encontradas no extrato de *Senna alexandrina*, concluiu-se que após a sua administração (12,5 – 200 mg/kg) em ratos, a defecação normal foi acelerada em 3–4h e a excreção de fezes macias foi evidente a partir de 4–5h, alcançando seu pico máximo após 5–7 horas. Além disso, o tempo de trânsito no intestino grosso foi dose e tempo dependente no tratamento com os senosídeos A e B. Grande mudança foi observada no tempo de trânsito intestinal. Após duas horas da administração das substâncias, o tempo de trânsito passou de 6h no grupo controle para 90 minutos no grupo tratado. A redução máxima foi observada no grupo tratado após 4h, em que o tempo de trânsito foi reduzido para 30 minutos com dose de 50 mg/kg.⁽¹⁰⁾

Toxicológicos

O principal sintoma de overdose é diarreia grave, com consequente perda de fluidos e eletrólitos. Os eletrólitos, em particular o potássio, devem ser monitorados, especialmente em crianças e idosos.⁽²⁾

Ensaios clínicos

Farmacológicos

Estudo clínico foi desenvolvido com vinte e um pacientes. As idades variaram entre 19 e 85 anos, com média de 38 anos. O tempo de acompanhamento da constipação foi de 3 a 80 meses, com média de 33 meses. Utilizou-se para esse estudo, um extrato padronizado de *S. alexandrina*. A maioria dos pacientes (81%) respondeu com rapidez ao tratamento com apenas uma drágea do fitoterápico e, em média, foi necessário menos de uma drágea por dia durante o período de observação que foi de 28 dias para assegurar o ritmo de defecação normal.⁽¹²⁾

Trinta e quatro pacientes de clínica ginecológica, na maioria gestantes, na faixa etária de 18 a 62 anos, foram submetidas ao tratamento oral com geléia produzida com as folhas de *S. alexandrina* durante três semanas, com a posologia de uma colher de chá à noite, antes de dormir. As pacientes foram

avaliadas comparando-se a evolução de variáveis como tempo para defecar, número de evacuações por semana, presença de gases, qualidade das fezes e sensação de esvaziamento total do reto após a evacuação, registradas antes (uma semana de observação) e depois do tratamento. Todas as variáveis evoluíram de modo significativamente favorável. Na avaliação global da eficácia, os resultados foram considerados satisfatórios em 88,2% dos casos na opinião do médico e em 82,3% por cento dos casos na opinião dos pacientes.⁽¹³⁾

Toxicológicos

O principal sintoma da sobredosagem é a diarreia severa, com conseqüente perda de fluidos e eletrólitos, particularmente o potássio, devem ser monitorados, especialmente em crianças e idosos.⁽²⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Senna&commonname=>>. Acesso em: 06maio 2016.
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 241-258, 1999.
- (3) ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina: bases clínicas e farmacológicas**. Argentina: Isis Ediciones SRL, 1999.
- (4) NEWALL, C. A; ANDERSON, L. A; PHILLIPSON, J. D. **Herbal Medicines: a Guide for Health Care Professionals**. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- (5) ESCOP. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Senna alexandrina*. **Monographs**. 2nd ed. Grã – Bretanha: Biddles Ltda, Guilford and King's Lynn, 1997.
- (6) BLUMENTHAL, M. *et al.* (Ed.). **The complete German Commission E monographs**. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
- (7) BRITISH Herbal Medicine Association. *Senna alexandrina*. **British Herbal Pharmacopoeia**. 4th ed. Exeter: Biddles Ltda, Guilford and King's Lynn, 1996.
- (8) VANACLOCHA, B. V. (Ed.). **Vademécum de Prescripción: plantas medicinales**. 3. ed., Barcelona: Masson, 1998.
- (9) AHFS. **American hospital formulary service**. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
- (10) LENG-PESCHLOW, E. Dual effect of orally administered sennosides on large intestine transit and fluid absorption in the rat. **J Pharm Pharmacol**, v. 38, p. 606-610, 1986.
- (11) MASCOLO, N.; CAPASSO, R.; CAPASSO F. Senna. A safe and effective drug. **Phytotherapy Research**, v. 12, p. S143-S145, 1998.
- (12) ORTIZ, E. L. **The Encyclopedia of Herbs, Spices, & Flavorings Hardcover**. 1992.
- (13) SÁ, J. C. B. Efeito laxativo de uma preparação gelatinosa de pó de folhas de sene em pacientes ginecológicos/obstétricos. **Folha Méd**, v. 108, p. 93-97, 1994.

Serenoa repens (W. Bartram) Small**IDENTIFICAÇÃO****Família**Arecaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Saw-palmetto.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Frutos.⁽²⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Tratamento sintomático da hiperplasia prostática benigna (HPB).⁽²⁾**CONTRAINDICAÇÕES**

Contraindicado para crianças, grávidas, lactantes e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer uma das substâncias ativas da espécie vegetal. Esse fitoterápico não é indicado para casos avançados de HPB com severa retenção urinária e afecções hepáticas.⁽³⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Não deverá ser utilizado sem primeiro afastar a possibilidade de câncer de próstata. Os pacientes devem passar por criteriosa avaliação médica antes de utilizar esse medicamento, a fim de excluir a possibilidade de nefrite, infecções do trato urinário e outras desordens nefro urológicas.⁽³⁾ Os seguintes fatores devem ser levados em consideração antes do início do tratamento com *Serenoa repens*: idade > 70 anos, pico de fluxo urinário < 12 mL/s, volume da próstata de 30 cm³, volume residual > 50 mL e PSA sanguíneo de 1,4 ng/mL.⁽³⁾

EFEITOS ADVERSOS

Esse fitoterápico pode causar náuseas, dor abdominal, distúrbios gástricos, constipação intestinal e diarreia. Em casos raros, hipertensão arterial, diminuição da libido, impotência sexual, cefaleia e retenção urinária, síndrome de íris flácida intraoperatória.⁽³⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Hormônios utilizados na Terapia de Reposição Hormonal (TRH) podem exigir ajuste de dose, devido aos efeitos antiandrogênicos e antiestrogênicos desse fitoterápico. Em estudo *in vitro* verificou-se a potencialização da inibição dos antagonistas do 1-alfa-adrenoreceptor, porém a relevância clínica desse não foi confirmada.⁽⁴⁾ Não utilizar esse medicamento com anticoagulantes como warfarina, clopidogrel e ácido acetilsalicílico.⁽³⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas gelatinosas e comprimidos contendo a droga vegetal, ou extratos padronizados (70–95% ácidos graxos livres e ésteres etílicos correspondentes).⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Dose diária: 1–2 g da droga ou 320 mg (dose única ou 160 mg, duas vezes ao dia) do extrato lipidoesterólico padronizado para conter 70–95% ácidos graxos livres e ésteres etílicos correspondentes e formas farmacêuticas equivalentes.⁽²⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo médico.

SUPERDOSAGEM

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de ingestão de quantidades acima das recomendadas o paciente deve ser observado.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Triglicerídeos, ácidos graxos, esteroides, polissacarídeos e flavonoides.^(2,3)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA REFERÊNCIAS

Ensaio não-clínico

Farmacológicos

Em estudos *in vitro* do extrato padronizado verificou-se ação inibidora da enzima 5-alfa-redutase, que realiza a conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT).⁽⁵⁻⁸⁾ A propriedade antiestrogênica também foi relatada, via mecanismo de competição por sítios receptores.⁽⁹⁾

Os resultados sugeriram que os extratos de *S. repens*, em conjunto com outros efeitos relatados sobre o desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna e prostatite, inibiram o crescimento das células do epitélio da próstata EGF (fator de crescimento epitelial)-dependente e suas respostas pró-inflamatórias.

Toxicológicos

A DL₅₀ oral do extrato fluido de *S. repens* foi de 54 mL/kg em ratos machos. Nenhuma mortalidade ocorreu após a administração oral de 50 mL/kg em camundongos machos.^(3,10)

Ensaio clínico

Farmacológicos

Estudo de metanálise incluiu sete estudos clínicos (placebo controlado). Todos os experimentos duraram sete meses e indicaram diminuição da frequência de noctúria (0,5 vezes por noite), além do aumento da velocidade do fluxo da urina de 1,5 mL/segundo, em relação ao grupo placebo.⁽¹¹⁾ Em estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, com duração de seis meses comparou-se um medicamento a base do extrato padronizado de *S. repens* e outro, a base de finasterida. Foram avaliados 951 pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HPB), havendo melhora dos sintomas nos dois grupos (37% para o medicamento fitoterápico, contra 39% para o medicamento a base de finasterida) com semelhante melhora no fluxo de jato urinário.⁽¹²⁾

Toxicológicos

Em estudos clínicos verificou-se que extratos de frutos de *S. repens* são bem tolerados em humanos. Alguns efeitos adversos gastrointestinais foram relatados na maioria dos ensaios clínicos, porém resultados normais foram observados nos exames de sangue.⁽²⁾

(1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Serenoa+repens&commonname=>>>. Acesso em: 06 maio 2016.

(2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 285-299, 2004.

(3) EMA. European Medicines Agency. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)**. *Serenoa repens* (W. Bartram) Small. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/12/WC500179595.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2015.

(4) MCGUFFIN, M.; HOBBS, C.; UPTON, R.; GOLDBERG, A. **American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook**. Boca Raton, Florida: CRC Press. 1997.

(5) BAYNE C. W.; ROSS, M.; DONNELLY, F. *et al.* The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on the prostate. **J Urol**, v. 164, p. 876-881, 2000.

(6) CHAVEZ, M.; CHAVEZ, P. Saw palmetto. **Hospital Pharm**, v. 33, n. 11, p. 1335-1361, 1998

(7) MARKS, L.; PARTIN, A.; EPSTEIN, J.; TYLER, V. E.; SIMON, I.; MACARAIN, M. L.; CHAN, T. L.; DOREY, F. J.; GARRIS, F. J.; VELTRI, R. W.; SANTOS, P. B.; STONEVROOK, K. A.; DEKERNION, J. B. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. **J Urol**, v. 163, n. 5, p. 1451-6, 2000.

(8) SULTAN, C.; TERRAZA, A.; DEVILLIER, C. *et al.* Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of "*Serenoa repens* B" in human foreskin fibroblasts. **J Steroid Biochem**, v. 20, n. 10, p. 515-519, 1984.

(9) DI SILVERIO, F.; FLAMMIA, G. P.; SCIARRA, A.; CAPONERA, M.; MAURO, M.; BUSCARINI, M.; TAVANI, M.; D'ERAMO, G. Plant extracts in B.P.H. **Minerva Urológica e Nefrológica**, v. 45, n. 4, p. 143-149, 1993.

(10) TARAYRE, J. P.; DELHON, A.; LAURESSERGUES, H.; STENGER, A.; BARBARA, M.; BRU, M.; *et al.* Anti-edematous action of a hexane extract of the stone fruit of *Serenoa repens* Bartt. **Ann Pharm Fr**, v. 41, p. 559-570, 1983.

(11) BOYLE, P.; ROBERTSON, C.; LOWE, F.; ROEHRBORN, C. Meta-analysis of clinical trials of Permixon® in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. **Urology**, v. 55, p. 33-9, 2000.

(12) CARRARO, J.; RAYNAUD, J.; KOCH, G.; GHISHOLM, G. D.; DI SILVERIO, F.; TEILLAC, P.; DA SILVA, F. C.; CAUQUIL, J.; CHOPIN, D. K.; HAMDY, F. C.; HANUS, M.; HAURI, D.; KALINTERIS, A.; MARENCAK, J.; PEIRER, A.; PERRIN, P. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. **Prostate**, v. 29, n. 4, p. 231-40, 1996.

Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville

IDENTIFICAÇÃO

Família

Leguminosae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Barbatimão.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Cascas.⁽²⁾

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Cicatrizante.⁽³⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado em situações em que há necessidade da exsudação por meio de drenos ou de forma espontânea.⁽³⁾

PRECAUÇÕES DE USO

As formas farmacêuticas de uso externo não deverão ser aplicadas em úlceras ou ferimentos que necessitem de alta vascularização.⁽³⁾

EFEITOS ADVERSOS

Poderá ocorrer reação alérgica em pessoas com histórico de alergias a outras espécies vegetais.⁽³⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à presença de taninos como componente desse fitoterápico, evitar o uso concomitante com sais de prata, bases proteicas e princípios ativos vasodilatadores.⁽³⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Uso externo

Creme: contendo 10% de extrato glicólico de *S. adstringens*.⁽³⁾

Pomadas: contendo 5% do extrato glicólico de *S. adstringens* ou pomada contendo 3% de extrato seco.⁽¹⁴⁾

** As preparações devem conter 30 mg de fenóis totais e 27 mg de taninos totais.⁽³⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Uso externo

Aplicar até três vezes ao dia na área afetada, após a higienização.⁽³⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo médico.

SUPERDOSAGEM

Em caso de administração de quantidades acima das recomendadas, suspender o uso e manter o paciente em observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Taninos, proantocianidinas, ácidos fenólicos e flavonoides.^(2,4,5,6,7)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaios não-clínicos

Farmacológicos

Efeitos cicatrizantes foram descritos para extratos das cascas de *S. adstringens* e para pomadas contendo extratos de entrecascas dos caules.^(8,9,10,11) Pomada contendo 10% do extrato aquoso fluido obtido a partir das cascas de *S. adstringens* favoreceu o processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar machos tratados por um período de 30 dias. A epitelização das lesões foi observada após 14 dias de tratamento com a pomada de *S. adstringens* por meio de avaliação macroscópica e análise histológica.^(9,10) Outro estudo também confirma essa propriedade,⁽¹¹⁾ demonstrando que pomada contendo 1% de fração do extrato aquoso de *S. adstringens*, apresenta efeitos favoráveis na reepitelização de lesões cutâneas em ratos Wistar machos tratados por 4, 7 e 10 dias. A aplicação tópica da pomada de *S. adstringens* demonstrou estimular a proliferação celular sem afetar, a migração de queratinócitos ou a contração das feridas.

Toxicológicos

Extrato acetônico das entrecascas dos caules de *S. adstringens* apresentou DL₅₀ de 2699 mg/kg por via oral, em dose única, à camundongos Swiss machos monitorados por um período de sete dias.⁽¹²⁾ A fração enriquecida em proantocianidinas, das cascas dos caules de *S. adstringens*, foi administrada por via oral a camundongos Swiss machos (N=30) e fêmeas (N=30) em diferentes doses apresentando DL₅₀ de 3015 mg/kg.⁽¹³⁾

Em estudo da toxicidade subcrônica de extrato acetônico das entrecascas dos caules de *S. adstringens* em ratos Wistar machos tratados durante 30 dias por via oral nas concentrações de 0,80 g/kg (N=17) e 1,60 g/kg (N=17), demonstrou-se que o extrato nas concentrações de 0,80 g/kg e 1,60 g/kg, é tóxico aos animais após 30 dias de tratamento, ocorrendo efeitos indesejáveis proporcionais ao aumento da dose. Houve decréscimo do ganho de peso corporal a partir do 15º dia, provavelmente por interferência do extrato na absorção de alimentos ou por causar anorexia. Houve alteração em relação à concentração plasmática de glicose e aspartato amino transferase.⁽¹²⁾

As atividades mutagênica e antimutagênica da fração enriquecida em proantocianidinas das entrecascas de *S. adstringens* foram avaliadas pelo teste dos micronúcleos. A fração testada nas doses de 0,750; 1,50 e 2,250 g/kg por via oral, possibilitou concluir que a fração não causou genotoxicidade nas doses testadas. Além disso, a fração causou efeito antimutagênico na dose de 0,750 g/kg, demonstrando proteção contra a ação do agente citotóxico ciclofosfamida.⁽¹³⁾

Ensaio clínico**Farmacológicos**

Em estudo clínico demonstrou-se a ação da pomada contendo extrato das cascas de *S. adstringens* a 3% sobre a cicatrização de úlceras de decúbito em pacientes portadores de lesões em diferentes regiões do corpo. Após um período de 6 meses, a forma farmacêutica avaliada favoreceu a cicatrização de 100% das lesões, sendo que 70% cicatrizaram no tempo máximo de dois meses. Adicionalmente, todas as lesões tratadas com a pomada contendo o fitocomplexo fenólico tiveram redução de 30% na área inicial após a primeira semana de tratamento.⁽¹⁴⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/13001565?tab=synonyms>>. Acesso em: 06 maio. 2016.
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA, v. 2, 2010. 885 p.
- (3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126 p.
- (4) LOPES, G. C.; MACHADO, F. A. V.; TOLEDO, C. E. M.; SAKURAGUI, C. M.; MELLO, J. C. P. Chemotaxonomic significance of 5-deoxyproanthocyanidins in *Stryphnodendron* species. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 36, p. 925-931, 2009.
- (5) ISLER, A. C.; LOPES, G. C.; CARDOSO, M. L. C.; MELLO, J. C. P. Development and validation of a lc-method for the determination of phenols in a pharmaceutical formulation containing extracts from *Stryphnodendron adstringens*. **Química Nova**, v. 33, p. 1126-1129, 2010.
- (6) MELLO, J. P.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Flavan-3-ols and prodelphinidins from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, v. 41, p. 807-813, 1996.
- (7) MELLO, J. P.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Prorobinetinidins from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, v. 42, p. 857-862, 1996.
- (8) COSTA, M. A.; ISHIDA, K.; KAPLUM, V.; KOSLYK, E. D. A.; MELLO, J. C. P.; UEDANAKAMURA, T.; FILHO, B. P. D.; NAKAMURA, C. V. Safety evaluation of proanthocyanidin polymer-rich fraction obtained from stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) for use as pharmacological agent. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, p. 330-335, 2010.
- (9) BRANDÃO, M. G. L.; ZANETTI, N. N. S.; OLIVEIRA, P.; GRAEL, C. F. F.; SANTOS, A. C. P.; MONTE-MÓR, R. L. M. Brazilian medicinal plants described by 19th european naturalists and in the official pharmacopoeia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, p. 141-148, 2008.
- (10) VICENTE, R. A.; LEITE E SILVA, V. R.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R.; BEDIN, V. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a cream containing the *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville bark extract for suppressing terminal hair growth. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, p. 410-414, 2009.

- (11) HERNANDES, L.; PEREIRA, L. M. S.; PALAZZO, F.; MELLO, J. C. P. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 3, p. 431-436, 2010.
- (12) REBECCA, M. A.; ISHII-IWAMOTO, E. L.; GRESPLAN, R.; CUMAN, R. K. N.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; MELLO, J. C. P. *et al.* Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, n. 1-2, p. 101-104, 2002.
- (13) COSTA, M. A.; ISHIDA, K.; KAPLUM, V.; KOSLYK, E. D.; MELLO, J. C. P.; UEDA-NAKAMURA, T. Safety evaluation of proanthocyanidin polymer-rich fraction obtained from stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) for use as a pharmacological agent. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, n. 2, p. 330-335, 2010.
- (14) MINATEL, D. G.; PEREIRA, A. M. S.; CHIARATTI, T. M.; PASQUALIN, L.; OLIVEIRA, J. C. N.; COUTO, L. B. *et al.* Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) na cicatrização de úlceras de decúbito. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, n. 7, p. 250-256, 2010.

Trifolium pratense L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Leguminosae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Trevo-vermelho.^(2,3)**Parte utilizada/órgão vegetal**Inflorescências secas.⁽⁴⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Alívio dos sintomas da menopausa (principalmente fogachos), mastalgia e síndrome pré-menstrual.⁽⁵⁻¹¹⁾**CONTRAINDICAÇÕES**Produtos a base da inflorescência de *Trifolium pratense* são contraindicados em casos de hipersensibilidade ou alergia a droga vegetal ou a espécie *in natura*. Está também contraindicado durante a gravidez, na amamentação e para crianças menores de 12 anos, e em casos de doenças hormonais associadas, ao efeito potencial dos hormônios.⁽⁴⁾**PRECAUÇÕES DE USO**Deverão ser observadas as condições que podem ser agravadas pelo aumento do nível de estrogênio, como a endometriose ou miomas uterinos.⁽¹¹⁾**EFEITOS ADVERSOS**A ingestão de grandes quantidades de *T. pratense* em alimentos por animais tem sido associada a um número de efeitos adversos em ovelhas na Austrália. A “doença do trevo” caracterizada por sintomas de infertilidade, lactação anormal, distocia e prolapso uterino, foram hipoteticamente atribuídos aos efeitos estrogênicos de isoflavonas.⁽¹²⁾ Em nenhum dos ensaios clínicos controlados observou-se efeitos adversos com doses de até 0,160 g de isoflavonas por dia.^(13,14)**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Alguns estudos possibilitam imaginar que as isoflavonas específicas podem aumentar a capacidade do tamoxifeno de inibir o crescimento de células

de câncer de mama estrogênico-receptor positivo.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Em modelos de roedores, a genisteína tem inibido a eficácia do tamoxifeno sobre o crescimento de células de câncer de mama hormônio-receptor positivo em ratas ovariectomizadas, enquanto que em outros estudos verificaram que isoflavonas específicas podem produzir efeito aditivo e sinérgico na prevenção do desenvolvimento de tumores induzidos quimicamente e o crescimento de tumores existentes. Portanto, o uso da droga bruta ou suas preparações não é recomendado em pacientes que estão sendo tratadas com tamoxifeno e outros medicamentos anti-estrogênicos.⁽¹⁸⁻²⁰⁾As isoflavonas presentes nos extratos de *T. pratense* são inibidoras das enzimas hepáticas CYP 1A1, CYP 1B1 e CYP 2C9 o que pode levar ao aumento dos níveis séricos de alguns fármacos.⁽²¹⁾ Podem interagir potencialmente com anticoagulantes (heparina e varfarina) e antiagregantes plaquetários (aspirina, clopidogrel e ticlopidina), por isso recomenda-se cautela na utilização de *T. pratense* em pacientes susceptíveis a sangramentos ou com distúrbios de coagulação.^(21,22)**FORMAS FARMACÊUTICAS**Cápsulas e comprimidos contendo extrato bruto padronizado (0,5% de isoflavonas). Extrato bruto padronizado não menos que 0,5% de isoflavonas (daidzeína, genisteína, formononetina e biochanina A).⁽¹⁾**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)**Oral. Extrato bruto: 240-480 mg correspondendo a 40-80 mg/dia de isoflavonas.⁽⁴⁾**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**Extrato padronizado de *T. pratense* pode ser utilizado com segurança em administração diária por 12 meses.⁽²³⁾**SUPERDOSAGEM**

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre problemas decorrentes de superdosagem. Em caso de ingestão de quantidades acima das recomendadas o paciente deve ser observado

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Isoflavonas (biochanina A, daidzeína, formononetina e genisteína).⁽²⁴⁻²⁷⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Estudo *in vitro* com extrato metanólico (15% de isoflavonas) das inflorescências de *T. pratense* L. possibilitou verificar ligação competitiva significativa para os receptores alfa-estrogênico e beta-estrogênico. Em Ishikawa (células de câncer endometrial), o extrato também exibiu atividade estrogênica, por indução da atividade da fosfatase alcalina e regulação positiva do mRNA do receptor de progesterona. Em células de câncer de mama S30, presenelina-2, outro gene induzível de estrogênio, foi regulado positivamente na presença do extrato. Utilizando bioensaio guiado com receptor de estrógeno isolado, e tendo a ligação competitiva como meio de monitoramento, usando como screening cromatografia líquida por ultrafiltração e espectrometria de massa, revelou que genisteína foi o componente mais ativo do *T. pratense*, e a mais efetiva das quatro isoflavonas testadas nos ensaios *in vitro* acima descritos.⁽²⁸⁾

O extrato bruto (15% de isoflavonas totais) da droga vegetal, causou ação sobre os receptores alfa e beta-estrogênicos com concentração inibitória média, de 1,8 e 2 g/mL, respectivamente. O extrato ativou a resposta estrogênica em células de Ishikawa e induziu a expressão de luciferase em células MCF-7.⁽²⁹⁾

Estudo *in vivo* avaliou os efeitos estrogênicos da droga bruta em ratas ovariectomizadas.⁽²⁹⁾ O extrato das inflorescências de *T. pratense*, padronizado em 15% de isoflavonas em ratas virgens ovariectomizadas, produziu efeito estrogênico, incluindo aumento do peso uterino, diferenciação das células vaginais e não estimulou a proliferação de células das glândulas mamárias. Nenhuma propriedade anti-estrogênica ou estrogênica aditiva foi observada nos tecidos dos órgãos estudados. Esses dados possibilitam concluir que o extrato é fracamente estrogênico em ratas ovariectomizadas.⁽³⁰⁾

Os efeitos das isoflavonas de *T. pratense* foram estudados sobre a secreção de hormônios da tireóide, bem como sobre a imunoreatividade ao receptor alfa-estrogênico nas glândulas da tireóide de ovelhas ovariectomizadas. As ovelhas expostas à silagem com trevo-vermelho apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas de T3 total e T3 livre do que as ovelhas alimentadas com feno. A área da secção transversal dos folículos da

tireóide tendeu a ser maior em ovelhas alimentadas com silagem com trevo-vermelho do que nos animais de controle. A imunoreatividade ao receptor alfa-estrogênico foi mais forte nas glândulas da tireóide das ovelhas expostas ao fitoestrógeno do que nas ovelhas alimentadas com feno. A ingestão diária de 81-95 mg/kg de peso corporal do fitoestrógeno por 14 dias estimulou a secreção de hormônios da tireóide e tendeu a aumentar o tamanho do folículo e receptor alfa-estrogênico e a imunoreatividade da glândula tireoide.⁽³¹⁾

Toxicológicos

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada.

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Vários estudos foram realizados utilizando extrato padronizado ou isoflavonas isoladas das inflorescências de *T. pratense* para o tratamento de fogachos e outras manifestações clínicas presentes na pré-menopausa, menopausa ou pós-menopausa.⁽³²⁻³⁵⁾ Estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado avaliou a eficácia de um produto a base do extrato de *T. pratense* em 30 mulheres em pós-menopausa. As mulheres foram tratadas com 40 mg do extrato ou placebo durante quatro meses.^(36,37) Observou-se a diminuição de 75% do fogacho no grupo tratado em comparação com o grupo placebo. Outro estudo aberto com 23 mulheres amenorreicas por 12 meses,⁽³⁸⁾ relatou-se que as pacientes tratadas com 40 mg do extrato de *T. pratense*, apresentaram redução de 56% na frequência do fogacho durante um período de 2 meses. A gravidade dos fogachos diminuiu em 43% e a gravidade da sudorese noturna diminuiu em 52%. Não foram observadas alterações na espessura endometrial e efeitos adversos. Os hemogramas completos estavam todos nos limites de normalidade.⁽³²⁾

Toxicológicos

Nos ensaios clínicos controlados não foram observados efeitos tóxico-colaterais com o emprego de doses até 160 mg de isoflavonas por dia. Ressalta-se que *Trifolium pratense* não contém cumarinas, portanto, os relatos em relação à coagulação sanguínea não estão relacionados a essa espécie vegetal.^(39,40)

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Trifolium+pratense&commonname=>>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) SABUDAK, T.; GULER, N. *Trifolium* L. - A review on its phytochemical and pharmacological profile. **Phytother Res.**, v. 23, p. 439–446, 2009.
- (3) D'IPPOLITO, J.A.C.; ROCHA, L.M.; SILVA, R.F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. 1. ed. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194p.
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 4, p. 335-352, 2009.
- (5) IFTODA, D. M.; OLIVEIRA, F. K.; UTSUNOMIYA, H. K.; MORIYA, M.; UETUKI, M. A.; BRAGGION, A.; LOPES, L. C. *Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L.: a correspondência das indicações contida nas bulas dos fitoterápicos e o respaldo científico. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 27, n. 2, p.169-176, 2006.
- (6) NISSAN, H. P.; LU, J.; BOOTH, N. L.; YAMAMURA, H. I.; FARNSWORTH, N. R.; WANG, Z. J. A red clover (*Trifolium pratense*) phase II clinical extract possesses opiate activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, p. 207–210, 2007.
- (7) BRENDLER, T.; GRUENWALD, J.; JAENICKE, C. **PDR® for herbal medicines**. 4th ed. Montvale (NJ): Thomson Healthcare Inc, 2007.
- (8) CHEDRAUI, P. A.; HIDALGO, L. A.; MOROCHO, N.; ROSS, S.; SAN MIGUEL, G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Gynecol Endocrinol**, v. 21, n. 5, p. 257-264, 2005.
- (9) BAXTER, K.; DRIVER, S.; WILLIAMSON, E. **Stockley's herbal medicines interactions**. London: Pharmaceutical Press, p. 332-333, 2009.
- (10) COON, J. T.; ERNST, E.; PITTLER, M. H. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy**, v. 14, n. 2-3, p. 153-159, 2007.
- (11) BRAUN, L.; COHEN, M. *Herbs & natural supplements: an evidence-based guide*. 2nd ed. Marrickville (NSW): Debbie Lee, 2007.
- (12) LEWIS, R. A. (Ed.). *Lewis' Dictionary of Toxicology*. Boca Raton, FL: Lewis Publishers/CRC Press, 1998.
- (13) PIERSEN, C. E. *et al.* Chemical and biological characterization and clinical evaluation of botanical dietary supplements: A phase I red clover extract as a model. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1361–1374, 2004.
- (14) BOOTH, N. *et al.* Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, p. 511–516, 2004.
- (15) JONES, J. L. *et al.* Genistein inhibits tamoxifen effects on cell proliferation and cell cycle arrest in T47D breast cancer cells. **American Surgery**, v. 68, p. 575–577, 2002.
- (16) HAN, D.; TACHIBANA, H.; YAMADA, K. Inhibition of environmental estrogen-induced proliferation of human breast carcinoma MCF-7 cells by flavonoids. **In Vitro Cell Development and Biology**, v. 37, p. 275–282, 2001.
- (17) TANOS, V. *et al.* Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells *in vitro*. **European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproduction Biology**, v. 37, p. 188–194, 2002.
- (18) JU, Y. H. *et al.* Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. **Cancer Research**, v. 62, p. 2474–2477, 2002.
- (19) CONSTANTINOU, A. *et al.* Consumption of soy products may enhance the breast cancer preventive effects of tamoxifen. **Proceedings of the American Association of Cancer Research**, v. 42, p. 826, 2001.
- (20) GOTOH, T. *et al.* Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary cancer by miso and tamoxifen, alone and in combination. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 89, p. 487–495, 1998.
- (21) ROBERTS, H. Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. **Maturitas**, v. 66, n. 4, p. 363-369, 2010.
- (22) WEISMILLER, D. G. **Menopause. Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 36, n. 1, p. 199-226, 2009.
- (23) GELLER, S. E.; SHULMAN, L. P.; BREEMEN, R. B.; BANUVAR, S.; SHOU, Y.; EPSTEIN, G.; HEDAYAT, S.; NIKOLIC, D.; KRAUSE, E. C.; PIERSEN, C. E.; BOLTON, J. L.; PAULI, G. F.; FARNSWORTH, N. R. Safety and efficacy of Black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: A randomi-

- zed controlled Trial. **Menopause**, v. 16, n. 6, p. 1156–1166, 2009.
- (24) FARNSWORTH, N. R. (Ed). **NAPRALERT database**. Chicago: University of Illinois at Chicago, IL (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services). Disponível em: www.napralert.org. Acesso em: 23/02/2015.
- (25). LIN, L.Z. *et al.* LC-ESI-MS study of the flavonoid glycoside malonates of red clover (*Trifolium pratense*). **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 48, p. 354–365, 2000.
- (26) HE, X. G.; LIN, L. Z.; LIAN, L. Z. Analysis of flavonoids from red clover by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. **Journal of Chromatography – A**, v. 755, p. 127–132, 1996.
- (27) NAMS – North American **Menopause** Society. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of the North American **Menopause** Society. **Menopause**, v. 7, p. 215–229, 2000.
- (28) LIU, J. *et al.* Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 49, p. 2472–2479, 2000.
- (29) OVERK, C. R. *et al.* Comparison of the *in vitro* estrogenic activities of compounds from hops (*Humulus lupulus*) and red clover (*Trifolium pratense*). **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 53, p. 6246–6253, 2005.
- (30) BURDETTE, J. E. *et al.* *Trifolium pratense* (red clover) exhibits estrogenic effects *in vivo* in ovariectomized Sprague-Dawley rats. **Journal of Nutrition**, v. 132, p. 27–30, 2002.
- (31) MADEJ, A. *et al.* Thyroid gland function in ovariectomized ewes exposed to phytoestrogens. **Journal of Chromatography B Analytical and Technological Biomedical Life Sciences**, v. 777, p. 281–287, 2002.
- (32) BABER, R. J. *et al.* Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. **Climacteric**, v. 2, p. 85–92, 1999.
- (33) VAN D. E. WEIJER, P.; BARENTSEN, R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. **Maturitas**, v. 42, p. 187–200, 2002.
- (34) TICE, J. A. *et al.* Phytoestrogen supplements: for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract (ICE) study. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, p. 207–214, 2003.
- (35) KNIGHT, D. C.; HOWES, J. B.; EDEN, J. A. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. **Climacteric**, v. 2, p. 79–84, 1999.
- (36) FUGH-BERMAN, A.; KRONENBERG, F. Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge. **Menopause**, v. 8, p. 333–337, 2001.
- (37) JERI, A. R.; DE ROMANA, C. The effect of isoflavone phytoestrogens in relieving hot flushes in Peruvian postmenopausal women (abstract). In: **The Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause**. Yokohama, Japan, 129, 1999.
- (38) NACHTIGALL, L. B. *et al.* The effects of isoflavones derived from red clover on vasomotor symptoms and endometrial thickness (abstract). In: **The Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause**. Yokohama, Japan, 128, 1999.
- (39) PIERSEN, C. E. *et al.* Chemical and biological characterization and clinical evaluation of botanical dietary supplements: A phase I red clover extract as a model. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1361–1374, 2004.
- (40) BOOTH, N. *et al.* Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 76, p. 511–516, 2004.

Uncaria tomentosa (Willd. DC.)**IDENTIFICAÇÃO****Família**Rubiaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Unha-de-gato, espera-aí, junpindá.^(2,3)**Parte utilizada/órgão vegetal**Casca.^(4,5)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Anti-inflamatório.⁽⁶⁾**CONTRAINDICAÇÕES**Contraindicado para grávidas e lactantes.⁽⁷⁾**PRECAUÇÕES DE USO**Pacientes que serão submetidos a transplantes, devido ao seu efeito imunoestimulante, não devem fazer o uso desse fitoterápico.^(8,9)**EFEITOS ADVERSOS**Potencializa a ação de anticoagulantes, aumentando o risco de hemorragias.^(9,10)**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Administrar em associação com medicamentos e drogas vegetais, como varfarina, estrógenos, teofilina e gengibre, metabolizados pela via do citocromo P-450, apenas com acompanhamento médico.⁽¹¹⁾**FORMAS FARMACÊUTICAS**Cápsulas e comprimidos contendo extrato seco. Decocto. Extrato fluido.^(12,13)**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)**Oral. Extrato fluido: de 2,5 a 5 mL, 1 a 2 vezes ao dia.⁽¹³⁾Comprimido contendo 350 mg de extrato seco, duas vezes ao dia.⁽¹⁴⁾Cápsula (droga vegetal): 300–500 mg, 1 cápsula, 2 a 3 vezes ao dia.⁽¹¹⁾Extrato seco (aquoso): 20–35 mg/kg, 1 vez por dia.^(12,15)

Decocto: 500 mg para 150 mL de água.

TEMPO DE UTILIZAÇÃOUtilizar por, no máximo, oito semanas.⁽¹⁴⁾**SUPERDOSAGEM**

Em caso de administração acima das doses recomendadas, suspender o uso e manter o paciente em observação.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASFlavonoides, alcaloides indólicos, triterpenos e saponinas.^(16,17)**INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA****Ensaios não-clínicos****Farmacológicos**Ensaios com extratos de *U. tomentosa* possibilitaram demonstrar a atividade anti-inflamatória.^(6,18) O extrato de *U. tomentosa* produziu efeito protetor em eritrócitos humanos submetidos a estresse oxidativo.⁽¹⁹⁾**Toxicológicos**Extratos de *U. tomentosa* não causaram efeitos adversos em eritrócitos humanos.⁽¹⁹⁾ Em estudo realizado com o extrato aquoso da casca do caule de *U. tomentosa* em ratos concluiu-se que não houve toxicidade aguda, mesmo com o uso de doses elevadas (> 8 g/kg).⁽¹²⁾**Ensaios clínicos****Farmacológicos**Ensaios clínicos com dois grupos utilizando o extrato aquoso de *U. tomentosa* na forma de cápsulas, contendo 20 mg de extrato, com teor de 14,7 mg/g de alcaloides oxindólicos pentacíclicos, livre

de alcaloides oxindólicos tetracíclicos para a artrite reumatoide, na fase 1 os pacientes tratados com *U. tomentosa* apresentaram menos dores articulares em relação ao tratado com placebo (redução de 53,2% versus 24,1%). Além disso, evidenciou-se redução da fragilidade articular, índice Ritchie e duração de rigidez matinal no grupo tratado com *U. tomentosa*. Na fase 2, nos pacientes que receberam o extrato de *U. tomentosa* se observou redução da dor e edema articular, do índice Ritchie em relação aos tratados com o placebo. No grupo em que o extrato de *U. tomentosa* foi utilizado continuamente, se evidenciou redução da fragilidade articular, índice Ritchie e duração de rigidez matinal, comparando-se a semana inicial de intervenção. No estudo demonstrou-se que o extrato aquoso de *U. tomentosa* livre de alcaloides oxindólicos tetracíclicos, em combinação com a sulfassalazina ou hidroxiquina, provocou efeitos clínicos favoráveis na artrite reumatoide.⁽²⁰⁾

Toxicológicos

O extrato aquoso das cascas de *U. tomentosa*, foi administrado em voluntários na dose de 0,350 g/kg pelo período de seis semanas consecutivas, sendo que não houve alterações hematológicas, peso corporal, diarreia, constipação, náuseas, cefaleia, edema e dor, sendo observados apenas aumento de glóbulos brancos.⁽¹²⁾

No estudo utilizou-se o extrato aquoso de *U. tomentosa* na dose de 0,350 g/kg (2 vezes/dia), administrado em humanos durante dois meses. Foi observada melhora da imunidade dos pacientes (elevação de linfócitos e neutrófilos). Durante o experimento não houve sinais clínicos e laboratoriais de toxicidade.⁽¹⁴⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Uncaria+tomentosa&commonname=>>>. Acessado em: 06maio 2016
- (2) BORS, M.; SICINSKA, P.; MICHALOWICZ, J.; WISTEKA, P.; GULEWICKZ, K.; BOKOWSKA, B. Evaluation of the effect of *Uncaria tomentosa* extracts on the size and shape of human erythrocytes (*in vitro*). **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 33, p. 127-134, 2012.
- (3) LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Mediciniais do Brasil: Nativas e Exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, p. 414, 2002.
- (4) CUNHA, P.; SILVA, A. P.; ROQUE, O. R. **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p. 624, 2003.
- (5) AQUINO, R.; TOMMASI, N. D.; SIMONE, F. D.; PIZZA, C. Triterpenes and quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 5, p. 1035-1040, 1997.
- (6) AGUILAR, J. L.; ROJAS, P.; MARCELO, A.; PLAZA, A. BAUER, R.; REININGER, E.; KLASS, C. A.; MERFORT, I.; Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 271-276, 2002.
- (7) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**, v. 3, p. 349-358, 2007.
- (8) REINHARD, K. H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.: cat's claw, una de gato, or saventaro. **J Altern Complement Med**, v. 5, n. 2, p. 143-151, 1999.
- (9) ARGENTO, A.; TIRAFERRI, E.; MARZALONI, M. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction. [Article in Italian] *Ann Ital Med Int*, v. 15, n. 2, p. 139-143, 2000.
- (10) GRUENWALD, J. **PDR for Herbal Medicines**. 3th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, p. 168-171, 2004.
- (11) BUDZINSKI, J. W.; FOSTER, B. C.; VANDENHOEK, S.; ARNASON, J. T. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**, v. 7, p. 273-282, 2000.
- (12) SHENG, Y.; BRYNGELSSON, C.; PERO, R. W. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 69, p. 115-126, 2000.

- (13) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitorerapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. 1. ed. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (14) LAMM, S.; SHENG, Y.; PERO, R. W. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100®. **Phytomedicine**, v. 8, p. 267–274, 2001.
- (15) KEPLINGER, K.; LAUS, G.; WURM, M. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC – ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 64, p. 23–34, 1999.
- (16) HEITZMAN, M. E.; NETO, C. C.; WINIARZ, E.; VAISBERG, A. J.; HAMMOND, G. B. Ethnobotany, **phytochemistry** and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 66, p. 5–29, 2005.
- (17) LAUS, G.; BROSSNER, D.; KEPLINGER, K. Alkaloids of peruvian *Uncaria tomentosa*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 4, p. 855-860, 1997.
- (18) SANDOVAL, M.; OKUHAMA, N. N.; ZHANG, X. J.; CONDEZO, L. A.; LAO, J.; ANGELES, F. M.; MUSAH, R. A.; BOBROWISK, P.; MILLER, M. J. S. Anti-inflammatory and antioxidante activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. **Phytomedicine**, v. 9, p. 325-337, 2002.
- (19) BORS, M.; BUKOWSKA, B.; PILARSKI, R.; GULEWICZ, K.; OSZMIANSKI, J.; MICHALOWICZ, J.; MICHALAK, M.K. Protective activity of the *Uncaria tomentosa* extracts on human erythrocytes in oxidative stress induced by 2,4-dichlorophenol (2,4-DCP) and catechol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 2202–2211, 2011.
- (20) MUR, E.; HARTIG, F.; EIBL, G.; SCHIRMER, M. Randomized double-blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 29, p. 678-681, 2002.

Valeriana officinalis L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Caprifoliaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Valeriana.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Raízes.⁽²⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Usado como sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade.⁽²⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado para menores de 12 anos, grávidas, lactantes e pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico.^(4,18)

PRECAUÇÕES DE USO

Esse fitoterápico pode causar sonolência, não sendo, portanto, recomendável a sua administração antes de dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade de risco que necessite atenção.^(4,5)

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos relatados pelos voluntários participantes dos ensaios clínicos e tratados com os diferentes extratos secos padronizados de *V. officinalis* foram raros, leves e similares àqueles apresentados pelos grupos tratados com o placebo.^(6,7) Tais efeitos adversos incluem tontura, desconforto gastrointestinal, alergias de contato, cefaleia e midríase.⁽⁸⁻¹²⁾ Com o uso em longo prazo, os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, cansaço, insônia, midríase e distúrbios cardíacos.⁽³⁾ O uso de altas doses de *V. officinalis* por muitos anos aumentou a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência com a retirada abrupta do fitoterápico.⁽⁵⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Esse fitoterápico pode potencializar o efeito de outros depressores do SNC. Em estudos em animais verificou-se que *V. officinalis* possui efeito aditivo

quando utilizada em combinação com barbitúricos, anestésicos ou benzodiazepínicos e outros fármacos depressores do SNC.^(3,13) O extrato aquoso aumentou o tempo de sono com o tiopental (via oral em camundongo) e o extrato etanólico prolongou a anestesia promovida por tiopental (em camundongo) devido a sua afinidade aos receptores barbitúricos, e o extrato de *V. officinalis* e valepotriatos com receptores GABA e benzodiazepínicos (*in vitro*) e à diminuição dos efeitos causados pela retirada do diazepam por uma dose suficientemente grande de valepotriatos (em ratos), extratos de *V. officinalis* contendo valepotriatos, podendo auxiliar na síndrome de abstinência pela retirada do uso do diazepam.⁽¹⁴⁾ Evitar o uso de *V. officinalis* com a ingestão de bebidas alcoólicas pela possível exacerbação dos efeitos sedativos.⁽¹⁵⁾

Interações clínicas relevantes com drogas metabolizadas por CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 ou CYP 2E1 não foram observadas.⁽¹⁸⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo a droga vegetal (raízes secas) ou extratos (hidroetanólico 40-70% (v/v); extratos aquosos) e tintura. Armazenar em frascos hermeticamente fechados, ao abrigo da luz e em local sob controle de temperatura.⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Pode ser utilizado para maiores de 12 anos, adultos e idosos.

Se for prescrito o extrato hidroetanólico acima descrito: o equivalente a duas a três gramas.

Droga vegetal: de 0,3 a 1 g da droga vegetal para usar o pó em cápsula.

Como droga vegetal para preparação do decocto: 1 a 3 g.

Extrato aquoso: 1 a 3 g.

Tinturas (1:5, etanol 70%) 1 a 3 mL.

Alcoolatura: de 2 a 5 mL.⁽¹⁹⁾

Extrato seco: de 45 a 125 mg de dose diária.⁽¹⁹⁾

Posologia - como sedativo leve: 1 a 3 vezes ao dia. Para distúrbios do sono: dose única antes de dormir mais uma dose no início da noite caso seja necessário. Dose máxima diária: 4 vezes ao dia.^(2,18)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Para alcançar um efeito ótimo de tratamento, o uso continuado é recomendado durante 2-4 semanas,

não sendo indicado o tratamento agudo. Se os sintomas persistirem ou se agravar após 2 semanas de uso contínuo, o médico deve ser consultado.⁽¹⁸⁾

SUPERDOSAGEM

Em casos de superdosagem (doses de raiz superiores a 20 g) podem ocorrer sintomas adversos leves como fadiga, câimbras abdominais, tensionamento do tórax, tontura, tremores e midríase que desapareceram no período de 24 horas após descontinuação do uso.⁽⁴⁾ Altas doses de *V. officinalis* podem causar bradicardias, arritmias e redução do peristaltismo intestinal.⁽¹⁸⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Monoterpenos, sesquiterpenos, epóxi-iridóides e valepotriatos.⁽²⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Em experimentos em animais, foram observadas: Ação depressora central, sedativa, ansiolítica, espasmolítica e relaxante muscular. Os ácidos valerênicos *in vitro* diminuíram a degradação do ácido gama aminobutírico (GABA). Em experimentos em animais houve aumento do GABA na fenda sináptica via inibição da recaptção e aumento da secreção do neurotransmissor, podendo ser esse um dos efeitos que causam a atividade sedativa. Outro mecanismo que pode contribuir para essa atividade é a presença de altos níveis de glutamina no extrato, que tem a capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, sendo captada pelo terminal nervoso e convertida em GABA.^(16,17)

Toxicológicos

Extratos etanólicos de raízes de *Valeriana officinalis* causaram baixa toxicidade em roedores durante os testes agudos e de toxicidade de dose repetida ao longo do período de 4-8 semanas.⁽¹⁸⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Em estudo randomizado, controlado por placebo, os pacientes receberam 600 mg de extrato da raiz de *V. officinalis* padronizado em 0,4 a 0,6% de ácido valerênico (n = 61) ou placebo (n = 60) uma hora antes de dormir por 28 noites consecutivas. Dos pacientes que utilizaram a *V. officinalis* 66% apresentaram efeito terapêutico bom ou muito bom ao final do tratamento, comparado a 29% igualmente positivos do placebo.⁽³⁾

Toxicológicos

Vários estudos com extratos de valeriana foram realizados para avaliar a possível influência sobre a vigília. De acordo com esses estudos, altas doses do extrato da raiz de valeriana podem causar sedação leve depois das primeiras horas da administração, mas, diferentemente dos benzodiazepínicos, não reduz a vigília no dia seguinte.⁽¹⁸⁾

Não foram encontrados dados descritos na literatura de resultados hematológicos ou bioquímicos.

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Valeriana+officinalis&commonname=>>>. Acessado em: 06maio 2016.
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 267-276, 1999.
- (3) PDR. *Valeriana officinalis* L. **Physicians Desk Reference For Herbal Medicines**. 2nd ed. Medical Economics, 2000.
- (4) ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. **Monographs on the medicinal uses of plant drugs**. Fascículo 4. 1997.
- (5) BLUMENTHAL, M. **American Botanical Council – ABC Clinical Guide**. Austin: American Botanical Council. p. 351-364, 2003.
- (6) O'NARA, M.; KIEFER, D.; FARREL, K.; KEMPER, K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. **Archives of Family Medicine**, v. 7, p. 523-36, 1998.
- (7) STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p.91-99, 2000.
- (8) LEATHWOOD, P.D.; CHAUFFARD, F.; HECK, E.; MUNOZ-BOX, R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 17, p.65-71, 1982.
- (9) KAMM-KOHL, A. V.; JANSEN, W.; BROCKMANN, P. Moderne baldriabtherapie gegen nervosa Storungen im Selium. **Die Medizinische Welt**, v. 35, p. 1450-1454, 1984.
- (10) LEATHWOOD, P. D.; CHAUFFARD, F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. **Planta Médica**, v. 51, p.144-148, 1985.
- (11) VORBACH, E. U.; GORTELMEYER, R.; BRUNING, J. Therapie von insomnien: wirksamkeit und verträglichkeit eines baldrianpräparats. **Psychopharmakotherapie**, v. 3, p. 109-115, 1996
- (12) DONATH, F.; QUISPE, S.; DIEFENBACH, K.; MAURER, A.; FIETZE, I.; ROOTS, I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on leep structure and sleep quality. **Pharmacopsychiatry**, v. 33, p. 47-53, 2000.
- (13) ALEXANDRE, R F. Fitoterapia baseada em evidências: exemplos dos medicamentos fitoterápicos mais vendidos em Santa Catarina. 2004. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia, 2004.
- (14) BRINKER, N. D. **Herb contraindications and drug interaction**. 2nd ed. Oregon: Eclectic Medical Publications, 1998.
- (15) MICROMEDEX. **DRUG-REAX® Interactive Drug Interactions: Valerian**. Disponível em: <<http://cdrompro.com.br/micromedex/trial.html>>. Acesso em: 23 fev. 2015
- (16) SANTOS, M. S. *et al.* Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract, involvement of the GABA carrier. **Archives of international pharmacodynamics**, v. 327, p. 220-231, 1994.
- (17) SANTOS, M. S. *et al.* An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA insynaptosomes. **Planta Medica**, v. 60, p. 278-279, 1994.
- (18) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC)**. *Valeriana officinalis* L., Radix. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017925.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2015.
- (19) WICHTL, M. (Ed.), **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**, Third Edition, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany, 2004.

Zingiber officinale Roscoe**IDENTIFICAÇÃO****Família**Zingiberaceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Gengibre.⁽²⁾**Parte utilizada/órgão vegetal**Rizomas.⁽²⁾**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Antiemético, antidispéptico, e nos casos de cinetose.⁽³⁾**CONTRAINDICAÇÕES**Contraindicado para pessoas com cálculos biliares, irritação gástrica e hipertensão arterial. Não é indicado para crianças.⁽²⁾**PRECAUÇÕES DE USO**Os pacientes que tomam medicamentos anticoagulantes ou que apresentam distúrbios da coagulação sanguínea devem consultar seu médico antes de se auto-medicar com gengibre. Pacientes com cálculos biliares devem consultar seu médico antes de usar preparações de gengibre.⁽⁴⁾**EFEITOS ADVERSOS**Dermatite de contato tem sido relatada em pacientes sensíveis.⁽⁵⁾**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**O gengibre pode afetar o tempo de sangramento e parâmetros imunológicos, devido a sua capacidade de inibir a tromboxano-sintetase e por atuar como agonista da prostaciclina.^(6,7) No entanto, um estudo randomizado, duplo-cego sobre os efeitos de gengibre seco (2 g/dia, oralmente durante 14 dias) na função plaquetária não mostrou diferenças nos tempos de sangramento em pacientes que receberam gengibre ou placebo.^(8,9)**FORMAS FARMACÊUTICAS**Cápsulas ou comprimidos contendo extrato seco, droga vegetal (rizomas), extrato fluido, e tintura.^(2,10) Gengibre em pó deve ser armazenado em recipientes hermeticamente fechados (não de plástico), ao abrigo da umidade e da luz, em local seco e fresco.^(11,12)**VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)**Oral. Infuso: acima de 12 anos: de 0,5 a 1 g em 150 mL de água, 5 minutos após o preparo, tomar de duas a quatro vezes ao dia.⁽²⁾Tintura: tomar 2,5 mL da tintura diluída em 75 mL de água, uma a três vezes ao dia ou 1,5 a 3,0 mL diariamente.^(2,51)Em casos de cinetose em adultos e crianças com mais de 6 anos: 0,5 g, 2 a 4 vezes ao dia.^(13,51)Dispepsia: 2 a 4 g da droga vegetal ou extrato seco.^(3,14)**TEMPO DE UTILIZAÇÃO**Pacientes que usaram gengibre por um período de 3 meses a 2,5 anos não apresentaram efeitos adversos.⁽¹⁵⁾**SUPERDOSAGEM**

Altas doses (12-14 g) de gengibre podem aumentar os efeitos hipotrombinêmicos da terapia anticoagulante.

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICASÓleo essencial (zingibereno, β -bisabolol, β -sesquifelandreno), shogaol, e gingerol; zingero-nas e diterpenoides de núcleo labdano.^(11,16-19)**INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA****Ensaios não-clínicos****Farmacológicos**

A administração intraduodenal de um extrato acetonico (rico em óleo essencial) do rizoma de gengibre em ratos aumentou a secreção biliar durante

3 horas após a administração.⁽²⁰⁾ A administração oral do extrato acetônico de gengibre (75 mg/kg), do [6]-shogaol; (2,5 mg/kg), do [6]-[8], ou do [10]-gingerol estimulou a motilidade gastrointestinal em ratos,⁽²¹⁾ e a atividade foi comparável a de metoclopramida (10 mg/kg) e a domperidona.⁽²¹⁾ O [6]-[8]-, ou [10]-gingerois são designados como antiserotoninérgicos, e relatos indicam que os efeitos do gengibre sobre a motilidade gastrointestinal podem ser devidos a esta atividade.^(21,22) A via de administração parece desempenhar um papel importante nos estudos sobre a motilidade gastrintestinal. Por exemplo, tanto o [10]-gingerol quanto o [6]-shogaol inibiram a motilidade intestinal quando administrados por via intravenosa, mas a motilidade gastrointestinal foi acentuada após administração oral.^(17,23,24)

A ação emética do sulfato de cobre, agente de ação periférica, foi inibida em cães tratados com uma dose intra-gástrica de extrato de gengibre,⁽²⁵⁾ mas a emese em pombos tratados com eméticos de ação central, tais como a apomorfina e *Digitalis* não foi inibida pelo extrato de gengibre.⁽²⁶⁾ Esses resultados sugerem que a atividade antiemética do gengibre é periférica e não envolve o sistema nervoso central.⁽²⁷⁾ A ação antiemética do gengibre tem sido atribuída à ação combinada de zingeronas e shogaóis.⁽²⁷⁾

Em estudos *in vitro* verificou-se que um infuso de gengibre inibiu as atividades da ciclo-oxigenase e lipoxigenase, assim os seus efeitos anti-inflamatórios podem ser devidos à diminuição da formação de prostaglandinas e leucotrienos.⁽²⁸⁾ Verificou-se que o infuso de gengibre é um inibidor potente da tromboxano sintetase, e aumentou os níveis de prostaciclina, sem aumento concomitante de prostaglandinas E₂ ou F_{2a}.⁽²⁹⁾ Em estudos *in vivo* verificou-se que a administração oral de extratos de gengibre atuam na redução do edema da pata de rato e sua potência foi comparável a do ácido acetil-salicílico.^(30,31) O [6]-shogaol inibiu o edema de pata induzido por carragenina em ratos por inibição da atividade da ciclo-oxigenase.⁽³²⁾ Os dialdeídos diterpenos do tipo labdano isolados a partir de extratos de gengibre têm sido descritos como inibidores da 5-lipoxigenase humana *in vitro*.⁽³³⁾

Toxicológicos

O infuso de gengibre causou atividade mutagênica em células B291I e *Salmonella typhimurium* cepa TA 100, mas não na cepa TA 98.⁽³⁴⁾ Entretanto, alguns componentes do gengibre fresco foram identificados como agentes mutagênicos. A ação mutagênica de [6]-gingerol e shogaóis foi determinada em ensaio com *Salmonella* microssoma,⁽³⁵⁾ e o aumento da mutagênese foi observado em uma cepa de *Escherichia coli* HS30 tratada com [6]-gingerol.⁽³⁶⁾ No entanto, a mutagenicidade de [6]-gingerol e shogaóis foi suprimida na presença de várias

concentrações de um constituinte antimutagênico, zingerona, do gengibre.⁽³⁵⁾ Por outro lado, o sumo de gengibre demonstrou ser antimutagênico e suprimiu as mutações espontâneas induzidos por [6]-gingerol, exceto nos casos de adição dos produtos químicos mutagênicos 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil) acrilamida e N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina ao [6]-gingerol.⁽³⁷⁾ Outros estudos também relataram a ação antimutagênica do suco de gengibre.^(37,38)

Ensaio clínico

Farmacológicos

Estudo clínico com a administração oral do pó do rizoma de gengibre (940 mg) foi mais eficaz do que dimenidrinato (100 mg) na prevenção dos sintomas gastrointestinais da cinetose.⁽³⁹⁾ Os resultados desse estudo sugeriram que o gengibre não age no centro do vômito em nível central, mas age diretamente sobre o trato gastrointestinal por meio de suas propriedades aromáticas, carminativas e absorventes, através do aumento da motilidade gástrica e absorção de toxinas e ácidos.⁽³⁹⁾

Em estudos clínicos randomizados, duplo-cego, o efeito do pó do rizoma de gengibre foi testado no tratamento profilático de náusea que, quando administrado por via oral foi estatisticamente melhor do que o placebo na redução da incidência de vômitos e sudorese 4 horas após a ingestão.^(40,41) Na comparação dos efeitos de sete formulações de gengibre e antieméticos prescritos para a prevenção de enjôo em 1.489 indivíduos, o gengibre foi tão eficaz quanto os outros fármacos antieméticos testados.⁽⁴⁰⁾

Vários estudos clínicos avaliaram os efeitos da raiz de gengibre em casos de cinetose. Quatro dessas investigações possibilitaram verificar que o rizoma do gengibre administrado por via oral foi eficaz para a terapia profilática de náuseas e vômitos. Os estudos clínicos que avaliaram as reações gastrointestinais envolvidas na doença de movimento registraram melhores respostas do que aqueles que enfatizaram as respostas que envolvem o sistema nervoso central.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

A hipótese de que o aumento do esvaziamento gástrico pode estar envolvido nos efeitos anti-eméticos de gengibre foi comprovada. Estudos clínicos concluíram que as doses orais de gengibre não atuam sobre o esvaziamento gástrico, tal como foi registrado por cintilografia sequencial gástrica e técnica de absorção de paracetamol.⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

Em um estudo duplo-cego, cruzado e randomizado, a administração oral de pó de rizoma de gengibre (250 mg, 4 vezes ao dia) foi efetiva no tratamento de casos de vômito pernicioso na gravidez.⁽⁴⁷⁾ Tanto o grau de náusea quanto o número de ataques de vômitos foram significativamente reduzidos.⁽⁴⁷⁾ Além disso, em um estudo prospectivo,

randomizado, duplo-cego, com 60 pacientes que receberam gengibre, somente nos casos de náuseas e vômitos de pós-operatórios, foi detectada diferença significativa em comparação com o placebo,⁽⁴⁸⁾ sendo que o efeito do gengibre foi considerado tão eficaz ou melhor do que a metoclopramida.^(48,49)

A administração oral de pó de rizoma de gengibre em pacientes com distúrbios reumáticos e músculo-esqueléticos produziu diferentes graus de alívio da dor e do edema.⁽⁵⁰⁾

Toxicológicos

Nenhum efeito teratogênico foi observado em bebês cujas mães usaram *Z. officinale* para o alívio da hiperêmese gravídica.⁽²⁷⁾

Em estudo clínico duplo-cego, randomizado, foi evidenciada a ação efetiva do gengibre (250 mg por via oral, 4 vezes ao dia) no tratamento de vômito pernicioso na gravidez.⁽⁴⁷⁾ Efeitos teratogênicos não

foram observados em crianças nascidas durante esse estudo, e todos os recém-nascidos apresentaram APGAR de 9 ou 10 após 5 minutos.⁽⁴⁷⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Zingiber+officinale+Roscoe&commonname=>>. Acessado em: 06 maio 2016.
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2011. 126p.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 1, p. 277-287, 1999.
- (4) GERMAN Commission E Monograph. *Zingiberis rhizoma*. **Bundesanzeiger**, v. 85, p. 5, 1988.
- (5) SEETHARAM, K.A.; PASRICHA, J.S. Condiments and **contact dermatitis** of the finger tips. **Indian Journal of Dermatology, Venereology And Leprology**, v. 53, p. 325-328, 1987.
- (6) BACKON, J. Ginger: inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin; relevance for medicine and psychiatry. **Medical hypotheses**, v. 20, p. 271-278, 1986.
- (7) BACKON, J. Ginger as an antiemetic: possible side effects due to its thromboxane synthetase activity. **Anaesthesia**, v. 46, p. 705-706, 1991.
- (8) SRIVASTAVA, K. C. Isolation and effects of some ginger components on platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. **Prostaglandins and leukotrienes in medicine**, v. 25, p. 187-198, 1986.
- (9) LUMB, A. B. Effect of ginger on human platelet function. **Thrombosis and haemostasis**, v. 71, p. 110-111, 1994.
- (10) RAHNAMA, P.; MONTAZERI, A.; HUSEINI, H. F.; KIANBAKHT, S. NASERI, M.; Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrheal: a placebo randomized trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 12, p. 92, 2012.
- (11) BALLADIN, D. A.; HEADLEY, O.; CHANG-YEN, I.; MCGAW, D. R. High pressure liquid chromatographic analysis of the main pungent principles of solar dried west Indian ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). **Renewable Energy**. v. 13, n. 4, p. 531-536, 1998.

- (12) YANCE, D. R.; SAGAR, S. M. Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. **Integrative Cancer Therapies**, v. 5, n. 1, p. 9-29, 2006.
- (13) YOSHIKAWA, M. *et al.* Qualitative and quantitative analysis of bioactive principles in Zingiberis rhizoma by means of high performance liquid chromatography and gas liquid chromatography. **Yakugaku zasshi**, v. 113, p. 307-315, 1993.
- (14) REYNOLDS, J. E. F., (Ed.). **Martindale, the extra pharmacopoeia**. 30th ed. London: Pharmaceutical Press, 1993, 885 p.
- (15) SRIVASTAVA, K. C.; MUSTAFA, T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. **Medical hypothesis**, v. 39, p. 342-348, 1992.
- (16) SACCHETTI, G.; MAIETTI, S.; MEZZOLI, M.; SCAGLIANTI, M.; MANFREDINI, S.; RADICE, M.; BRUNI, R. Comparative evaluation of 11 essential oils origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in food. **Food Chemistry**, v. 91 p. 621-632, 2005.
- (17) SHUKLA, Y.; SINGH, M. Cancer preventive properties of ginger: a brief review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45 p. 683-690, 2007.
- (18) KIM, E.; MIN, J.; KIM, T.; LEE, S.; YANG, H.; HAN, S.; KIM, Y.; KWON, Y. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 335, p. 300-308, 2005.
- (19) GOMEZ-RODRIGUEZ, B. T.; SUAREZ, S. C.; IZQUIERDO-SANCHEZ, T.; Efecto Del extracto hidroalcologico de *Zingiber officinale* Roscoe (Jenjibre) en modelo de hepatotoxicidad em ratas. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 3, p. 431-444, 2013.
- (20) YAMAHARA, J. *et al.* Cholagogic effect of ginger and its active constituents. **Journal of ethnopharmacology**, v. 13, p. 217-225, 1985.
- (21) YAMAHARA, J. *et al.* Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 38, p. 430-431, 1991.
- (22) YAMAHARA, J. *et al.* Inhibition of cytotoxic drug-induced vomiting in suncus by a ginger constituent. **Journal of ethnopharmacology**, v. 27, p. 353-355, 1989.
- (23) MOWREY, D. B.; CLAYSON, D. E.; Motion sickness, ginger, and psychophysics. **The lancet**, v. 319, n. 8273, p. 655-657, 1982.
- (24) SUEKAWA, M. *et al.* Pharmacological studies on ginger. I. Pharmacological actions of pungent components, (6)-gingerol and (6)-shogaol. **Journal of pharmacobio-dynamics**, v. 7, p. 836-848, 1984.
- (25) OGYU, K. **Japan centra revuo medicina**, v. 112, p. 669, 1954.
- (26) ZHOU, J. G. **Tianjin medical journal**, v. 2, p. 131, 1960.
- (27) FISCHER-RASMUSSEN, W. *et al.* Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. **European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology**, v. 38, p. 19-24. 1991.
- (28) MUSTAFA, T.; SRIVASTAVA, K. C.; JENSEN, K. B. Drug development report 9. Pharmacology of ginger, *Zingiber officinale*. **Journal of drug development**, v. 6, p. 25-39, 1993.
- (29) SRIVASTAVA, K. C. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. **Biomedica biochimica acta**, v. 43, p. 335-346, 1984.
- (30) MASCOLO, N. *et al.* Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). **Journal of ethnopharmacology**, v. 27, p. 129-140, 1989.
- (31) SHARMA, J. N.; SRIVASTAVA, K. C.; GAN, E. K. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. **Pharmacology**, v. 49, p. 314-318, 1994.
- (32) SUEKAWA, M.; YUASA, K.; ISONO, M. Pharmacological studies on ginger: IV. Effects of (6) - shogaol on the arachidonic cascade. **Folia pharmacologia Japan**, v. 88, p. 236-270, 1986.
- (33) KAWAKISHI, S., MORIMITSU, Y., OSAWA, T. Chemistry of ginger components and inhibitory factors of the arachidonic acid cascade. **American Chemical Society Symposium series**, n. 547, p. 244-250, 1994.
- (34) YAMAMOTO, H.; MIZUTANI, T.; NOMURA, H. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. **Yakugaku zasshi**, v. 102, p. 596-601, 1982.
- (35) NAGABHUSHAN, M.; AMONKAR, A. J.; BHIDE, S. V. Mutagenicity of gingerol and shogaol and antimutagenicity of zingerone in *Salmonella* microsome assay. **Cancer letters**, v. 36, p. 221-233, 1987.
- (36) NAKAMURA, H.; YAMAMOTO, T. Mutagen and anti-mutagen in ginger, *Zingiber officinale*. **Mutation research**, v. 103, p. 119-126, 1982.
- (37) KADA, T.; MORITA, M.; INOUE, T. Antimutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. **Mutation research**, v. 53, p. 351-353, 1978.
- (38) MORITA, K., HARA, M., KADA, T. Studies on natural desmutagens: screening for vegetable and fruit factors active in inactivation of mutagenic

pyrolysis products from amino acids. **Agricultural and biological chemistry**, v. 42, p. 1235–1238, 1978.

(39) MOWREY, D. B.; CLAYSON, D. E.; Motion sickness, ginger, and psychophysics. **The Lancet**, v. 319, n. 8273, p. 655–657, 1982.

(40) SCHMID, R. *et al.* Comparison of seven commonly used agents for prophylaxis of seasickness. **Journal of travel medicine**, v. 1, p. 203–206, 1994.

(41) GRONTVED, A. *et al.* Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. **Acta otolaryngology**, v. 105, n. 1-2, p. 45–49, 1988.

(42) HOLTSMANN, S. *et al.* The anti-motion sickness mechanism of ginger. A comparative study with placebo and dimenhydrinate. **Acta otolaryngology**, v. 108, n. 3-4, p. 168–174, 1989.

(43) STOTT, J. R.; HUBBLE, M. P.; SPENCER, M. B. A double-blind comparative trial of powdered ginger root, hyosine hydrobromide, and cinnarizine in the prophylaxis of motion sickness induced by cross coupled stimulation. **Advisory Group for Aerospace Research Development Conference Proceedings**, v. 39, p. 1–6, 1984.

(44) WOOD, C. D. *et al.* Comparison of the efficacy of ginger with various antimotion sickness drugs. **Clinical research practice and drug regulatory affairs**, v. 6, p. 129–136, 1988.

(45) STEWART, J. J. *et al.* Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function. **Pharmacology**, v. 42, p. 111–120, 1991.

(46) PHILLIPS, S.; HUTCHINSON, S.; RUGGIER, R. *Zingiber officinale* does not affect gastric emptying rate. **Anaesthesia**, v. 48, p. 393–395, 1993.

(47) FISCHER-RASMUSSEN, W. *et al.* Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. **European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology**, v. 38, p. 19–24, 1991.

(48) BONE, M. E. *et al.* Ginger root, a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. **Anaesthesia**, v. 45, p. 669–671, 1990.

(49) PHILLIPS, S.; RUGGIER, R.; HUTCHINSON, S. E. *Zingiber officinale* (Ginger), an antiemetic for day case surgery. **Anaesthesia**, v. 48, p. 715–717, 1993.

(50) SRIVASTAVA, K. C.; MUSTAFA, T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. **Medical hypothesis**, v. 39, p. 342–348, 1992.

(51) BREUNER, C. C. Adolescence and the use of herbs. **Int J Disabil Hum Dev**, v. 8(2), p. 125–127, 2009.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

Governo
Federal