

Memento de Fitoterapia

**Relação Municipal de
Medicamentos - Fito**



**PREFEITURA DE
SÃO PAULO**

Prefeito

Fernando Haddad

Secretário Municipal da Saúde

José de Filippi Junior

Secretário Adjunto Municipal da Saúde

Paulo de Tarso Puccini

Chefe de Gabinete

Cormarie Guimarães Perez

Coordenadora da Atenção Básica

Rejane Calixto Gonçalves

Coordenadora das Redes de Atenção

Iara Alves de Camargo

Área Técnica de Assistência Farmacêutica

**Área Técnica de Medicinas Tradicionais,
Homeopatia e Práticas Integrativas em Saúde**

**Secretaria Municipal da Saúde
Rua General Jardim, nº 36
CEP: 01223-010 | Vila Buarque | São Paulo | SP
Fone (PABX): 3397-2000**

Memento de Fitoterapia

**Relação Municipal de
Medicamentos - Fito**

**Secretaria Municipal da saúde
de São Paulo**

Maio/2014

Autores

Equipe SMS - SP: Angela Surian Moreira Iacona; Dirce Cruz Marques; Sandra Aparecida Jeremias; Suely Miya Shiraishi R. Albuquerque; Tiago Moraes Cello Dale Caiuby.

Consultor *ad hoc*

Dr. Luis Carlos Marques - Coordenador do Mestrado Profissional em Farmácia da Universidade Anhanguera de São Paulo - UNIAN.

Colaboradores

Daisy de Castro Ferraz; Linete Maria M. Haraguchi; Mário Sebastião Fiel Cabral; Sonia Aparecida Dantas Barsia.

Ficha Técnica

Manual Técnico - Área Técnica de Assistência Farmacêutica e Área Técnica de Medicinas Tradicionais, Homeopatia e Práticas Integrativas em Saúde.

Projeto gráfico e Editoração: Coordenação Especial de Comunicação - CESCO-SMS/G.

Foto de capa: Edson Hatakeyama - CESCO-SMS/G.

Tiragem: 2.000 exemplares

1ª Edição - 2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Elaboração de Carmen Campos Arias Paulenas CRB-8º/3068

Memento de Fitoterapia. Relação Municipal de Medicamentos – Fito
– SP 2014/ organizado por Sandra Aparecida Jeremias, Tiago
Moraes Cello Dale Caiuby. São Paulo:
Secretaria Municipal da Saúde, 2014.
54p.

1. Fitoterapia 2. Plantas Mediciniais I. Jeremias, Sandra Aparecida,
org. II. Caiuby, Tiago Moraes Cello Dale, org.

Sumário

Glossário.....	5
1 - Apresentação.....	7
2 - Surgimento e expansão da Fitoterapia.....	9
2.1 - A Fitoterapia no mundo.....	9
2.2 - A Fitoterapia no Brasil.....	10
3 - Aspectos legais.....	13
4 - Fitoterápicos selecionados na SMS - São Paulo.....	15
Espinheira-santa.....	21
Garra do diabo.....	27
Isoflavona de soja.....	35
Valeriana.....	45



Glossário



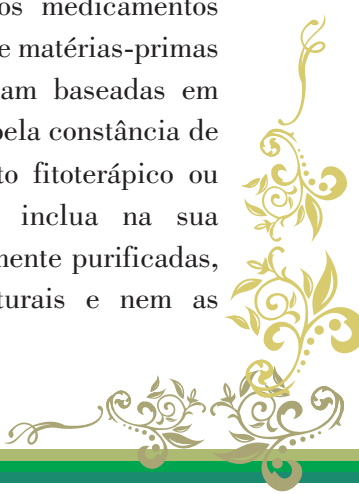
Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada¹.


Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal¹.

Marcador: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. O marcador pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fito-complexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fito-complexo¹.

Matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal¹.

Medicamento fitoterápico: São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.¹ Não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as





associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal¹.

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico².

Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos¹.

Produtos tradicionais fitoterápicos: São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. Não podem se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não podem conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica¹.

Uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização no ser humano demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário¹.

Fonte:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, Diário Oficial da União, Brasília, 14 de maio de 2014.

2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 16 de Abril de 2010. Dispões sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, 05 de Abril de 2010.

1 - Apresentação

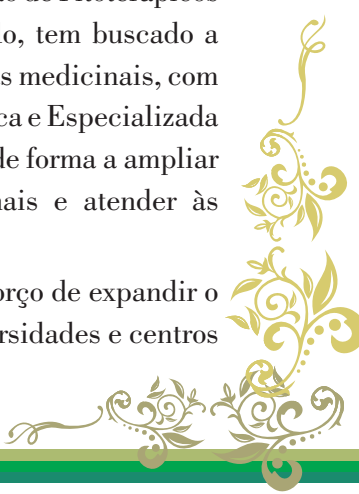


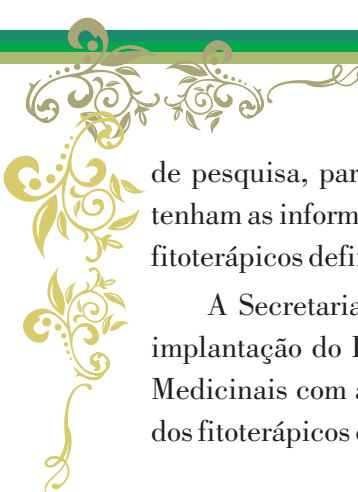
A história do diagnóstico e tratamento de afecções e doenças humanas está entrelaçada ao uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Com o avanço da tecnologia, o isolamento de princípios ativos e a fabricação de medicamentos sintéticos, essas práticas foram progressivamente abandonadas na prescrição, no entanto, o uso consagrado através dos tempos, assim como as pesquisas, confirmam a importância de seu lugar na prescrição médica.

A biodiversidade é uma das mais importantes fontes de produtos de interesse para o ser humano tanto na área de medicamentos quanto de cosméticos, corantes, insumos farmacêuticos, etc. Apesar disso, tem sido ainda muito pouco utilizada e aproveitada, frente ao seu efetivo potencial.

Em 2006 o Decreto Federal nº 5.813¹ e a Portaria Ministerial nº 971², após extensa discussão e solicitações diversas, instituíram oficialmente a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos³. Segundo a Coordenação Geral de Áreas Técnicas do Departamento de Atenção Básica do Ministério da Saúde, o SUS disponibiliza, em 2014, plantas medicinais e/ou fitoterápicos em 820 municípios brasileiros. O Município de São Paulo, com a publicação da Lei nº 14.903/2009⁴, regulamentada pelo Decreto nº 51.435/2010⁵, que institui o Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no Município de São Paulo, tem buscado a efetiva implantação do uso terapêutico das plantas medicinais, com a inclusão da fitoterapia na Rede de Atenção Básica e Especializada da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, de forma a ampliar as alternativas terapêuticas para os profissionais e atender às demandas da população.

O presente memento enquadra-se nesse esforço de expandir o conhecimento da fitoterapia para além das universidades e centros





de pesquisa, para que os médicos da Rede dos Serviços da SMS tenham as informações essenciais para prescrever os medicamentos fitoterápicos definidos, bem como orientar adequadamente seu uso.

A Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo concretiza a implantação do Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais com a publicação deste documento, a disponibilização dos fitoterápicos e com a capacitação de recursos humanos.

Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo

2 - Surgimento e expansão da Fitoterapia

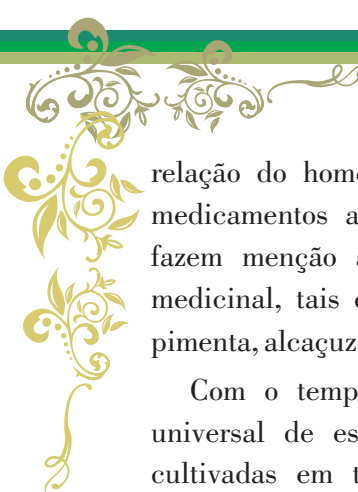
2.1 - A fitoterapia no mundo

O uso das ervas como medicamento é tão antigo quanto a raça humana. Estima-se que mesmo o homem de *Neanderthal* já utilizava uma pequena "farmácia", estabelecida a partir da experimentação somada a atitudes instintivas ainda hoje mal compreendidas.

Tal conjunto de conhecimentos empíricos foi sendo estabelecido em todos os cantos do mundo, sendo comum encontrar-se registros históricos de medicamentos caseiros e preparações tradicionais de inúmeras civilizações, extintas ou persistentes. Todo esse arsenal de remédios foi se consolidando em livros, formulários, farmacopéias, etc., constituindo um relevante registro histórico do uso medicinal das plantas e outras substâncias naturais ⁶.

A China é um dos países em que é possível encontrar registros de longa data sobre as plantas medicinais. As origens da fitoterapia chinesa estão relacionadas ao imperador Shen Nung, o 'pai da medicina chinesa', que avaliou centenas de plantas e escreveu o primeiro livro chinês (Pen Ts'ao - "A Grande Fitoterapia") sobre seus poderes curativos. Neste há uma lista de mais de 360 espécies, incluindo a efedra (*Ephedra sinica*), o ginseng (*Panax ginseng*), o acônito (*Aconitum napellus*), o ruibarbo (*Rheum officinale*) e a cânfora (*Cinnamomum camphora*), dentre muitas outras, como produtos medicinais ⁷.

Outro país de relevante tradição no uso das plantas é a Índia, principalmente devido à medicina Ayurvédica, existente há mais de cinco mil anos e baseada no livro sagrado dos hindus (os Vedas). Seus princípios reforçam o conceito de saúde como o equilíbrio da

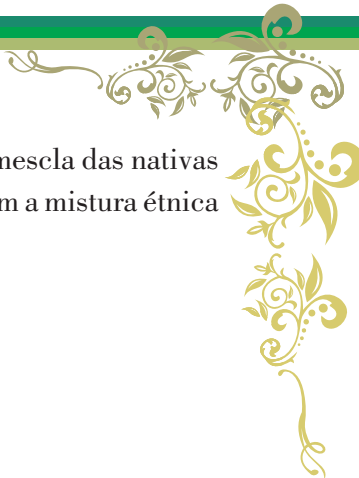


relação do homem com a natureza e associam os efeitos dos medicamentos a determinados tipos constitucionais. Os livros fazem menção às plantas aromáticas para uso alimentício e medicinal, tais como o incenso, mirra, gengibre, noz moscada, pimenta, alcaçuz, alfavaca, cominho, açafrão, alho, etc.⁸

Com o tempo, foi sendo estabelecido um conjunto quase universal de espécies medicinais, que se propagaram e são cultivadas em todo o mundo, muitas delas sendo de difícil determinação de qual região exatamente tiveram sua origem. Em paralelo, todas as regiões mantêm ainda um acervo próprio de espécies nativas, pouco conhecidas internacionalmente.

2.2- A fitoterapia no Brasil

As primeiras informações sobre plantas no Brasil vieram de anotação dos hábitos dos indígenas cujas primeiras documentações foram feitas pelos jesuítas, onde constam espécies comestíveis quanto medicinais, sendo citadas em detalhes alimentos como o feijão, o cará, o palmito e a mandioca, que era o principal alimento dos índios; e das plantas medicinais, destacou-se a hortelã-pimenta, a ipecacuanha preta, o bálsamo da copaíba, dentre muitas outras⁹. A interação com os europeus permitiu a entrada no país de conhecimento e mudas das principais espécies europeias, como é o caso da camomila, funcho, alecrim, a erva-doce, a alfavaca, o louro, etc. Já os negros africanos, por sua vez, trouxeram importantes espécies como o dendê, guiné, inhame, quiabo, tamarineiro e jaqueira adaptando-se tão bem ao Brasil que se tornaram espontâneas, isto é, nascem sem precisar ser plantadas pela mão do homem¹⁰.



A fitoterapia brasileira é hoje, portanto, uma mescla das nativas e das exóticas oriundas dos povos que compuseram a mistura étnica característica do país hoje⁹.



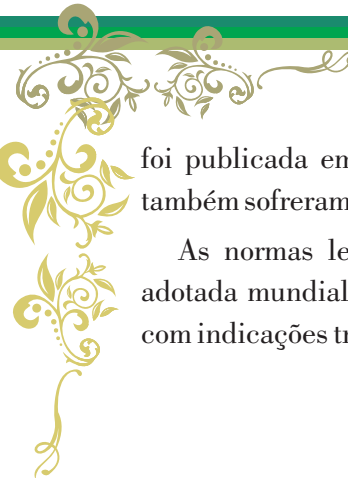
3 - Aspectos legais

A norma pioneira em fitoterapia no Brasil, nas últimas décadas, foi a Portaria SVS nº 6/1995¹¹ a qual esclareceu o conceito de fitoterápico como medicamento, resgatando a essa classe os preceitos técnicos básicos como segurança, eficácia e qualidade. A partir dessa portaria, normas sequenciais foram elaboradas mantendo-se o mesmo roteiro técnico básico, exigindo aos fitoterápicos os requisitos de segurança, eficácia e qualidade¹².

A RDC Anvisa nº 17/2000¹³ entrou em vigor mantendo basicamente a mesma estrutura da norma anterior, com atualizações particularmente na oficialização do conceito de "tradicionalidade". Definiu-se, assim o medicamento fitoterápico tradicional como aquele elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário ou cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização, documentações tecno-científicas ou publicações indexadas. Para tanto, a Anvisa definiu uma lista oficial de 13 espécies previamente aprovadas e estabeleceu ainda um sistema de pontuação para espécies medicinais mundialmente estudadas e documentadas.

Já a RDC Anvisa nº 48/2004¹⁴ ampliou a lista positiva de plantas para 33 itens, agora denominadas de registro simplificado; manteve o sistema de pontuação com ampliação da lista de referências bibliográficas, manteve a possibilidade de registro por pontuação avulsa segundo os critérios da OMS (uso por curto período de tempo, coerência nas indicações, ausência de risco tóxico, ausência de grupos químicos tóxicos, comprovação de uso seguro por período de no mínimo 20 anos).

A RDC Anvisa nº 14/2010¹⁵ que dispunha sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, manteve a mesma linha técnica das anteriores e atualizou as listas de plantas e de livros. A RDC nº 26¹⁶



foi publicada em 14/05/2014. As listas de registro simplificado também sofreram alterações com ampliação do número de espécies.

As normas legais no Brasil tendem a alinhar-se à estrutura adotada mundialmente, particularmente à Comunidade Europeia, com indicações tradicionais e indicações clinicamente estudadas.

4 - Fitoterápicos selecionados na SMS - São Paulo

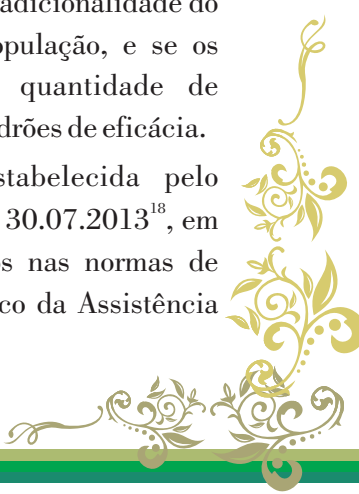


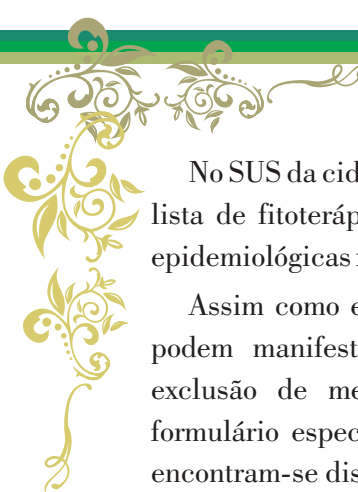
A seleção de medicamentos fitoterápicos no contexto da SMS-SP ocorreu a partir da constituição, dentro da Comissão Farmacoterapêutica, responsável pela elaboração da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais - Remume-SP, de uma subcomissão de fitoterapia, composta por médicos e farmacêuticos da própria SMS-SP e consultores¹⁷.

Os critérios adotados para a seleção dos fitoterápicos e definição de suas indicações são os mesmos adotados para a seleção de fármacos no âmbito da SMS-SP: eficácia e segurança, comodidade posológica e custo. Dessa forma, para a tomada de decisão, considerou-se a hierarquia das evidências dos trabalhos científicos analisados, publicados em fontes de referência como Pubmed, Cochrane Library, monografias da Organização Mundial da Saúde e da European Scientific Cooperative on Pharmacotherapy, entre outras.

Além destes, outros critérios foram considerados para a seleção de fitoterápicos na SMS-SP, tais como sua ação sobre doenças com poucas alternativas terapêuticas; a possibilidade de seu emprego em substituição a medicamentos com perfil de segurança pouco benéfico; a oferta ao usuário de alternativas aos medicamentos de alto consumo e provável abuso de prescrição; a tradicionalidade do uso de determinados fitoterápicos dentre a população, e se os produtos existentes no mercado possuíam quantidade de marcadores suficientes para a manutenção dos padrões de eficácia.

Seguiu-se, também, a recomendação estabelecida pelo Ministério da Saúde na Portaria GM nº 1.555 de 30.07.2013¹⁸, em que medicamentos fitoterápicos estão incluídos nas normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.





No SUS da cidade de São Paulo espera-se, a cada ano, expandir a lista de fitoterápicos, conforme a experiência e as necessidades epidemiológicas forem orientando os trabalhos nesta área.

Assim como em relação à Remume, os profissionais de saúde podem manifestar-se a respeito da inclusão, substituição ou exclusão de medicamentos fitoterápicos da Remume-Fito. O formulário específico para esta finalidade e demais informações encontram-se disponíveis na página eletrônica da Área Técnica de Assistência Farmacêutica, em:

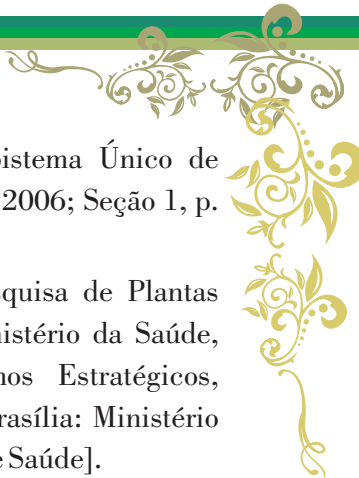
[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/assist_fa
rmaceutica/](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/assist_fa
rmaceutica/)

Apresenta-se, a seguir, os conteúdos técnicos de cada espécie selecionada para a Remume-Fito, obtidos das normas legais, padronizações oficiais da Anvisa e da Farmacopéia Brasileira, complementados pelas fontes bibliográficas de referências científicas da área da saúde.

A Subcomissão de Fitoterapia da Comissão Farmacoterapêutica

Referência bibliográficas

1. Brasil. Decreto Presidencial nº 5.813, de 22 de junho 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências, Diário Oficial da União, Brasília, 23 de junho de 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 971, de 3 maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas



Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. Brasília, 4 maio 2006; Seção 1, p. 20.

3. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148 p. [Série B. Textos Básicos de Saúde].

4. Brasil. Câmara Municipal de São Paulo. Lei nº 14.903, de 06 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre a criação do Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no Município de São Paulo e dá outras providências, Diário Oficial da União, Brasília, 07 de fevereiro de 2009.

5. Brasil. Câmara Municipal de São Paulo. Decreto nº 51.435, de 26 de abril de 2010, que institui o Programa de Produção de Fitoterápicos e Plantas Medicinais no Município de São Paulo, Diário Oficial da União, Brasília, 27 de abril de 2010.

6. Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE. Farmacognosia & Farmacobiocologia. São Paulo: Editora Premier. 1997.

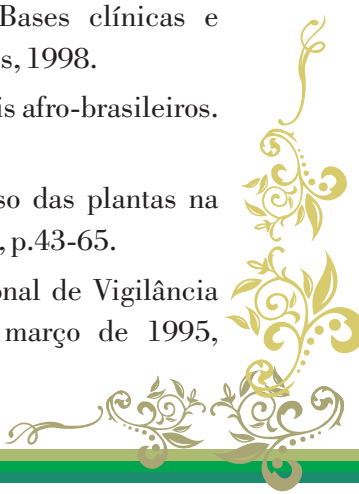
7. Schulz, V.; Hänsel, R.; Tyler, V.E. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências em saúde. São Paulo: Manole, 2001.

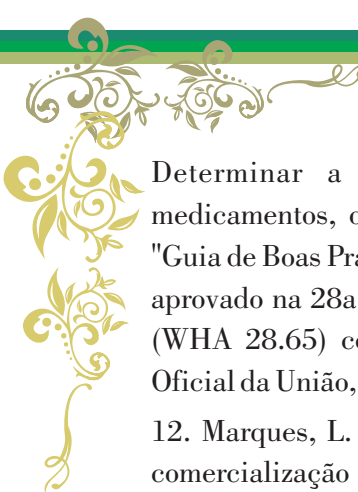
8. Alonso, Jorge. Tratado de Fitomedicina: Bases clínicas e farmacológicas. Argentina, Rosário: Corpus Libros, 1998.

9. Camargo, M.T.A. Plantas medicinais e de rituais afro-brasileiros. São Paulo: Almed, 1988.

10. Graves, A.H. Breve resumo histórico do uso das plantas na medicina. Revista da Flora Medicinal, 1945; v.12, p.43-65.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS nº 16, de 6 de março de 1995,





Determinar a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Industrias Farmcêuticas" aprovado na 28a Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975 (WHA 28.65) conforme o Anexo I da presente Portaria, Diário Oficial da União, Brasília, 09 de março de 1995.

12. Marques, L. C.; Petrovick, P. R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (org.) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3.ed., Florianópolis: Ed. UFSC, 2001.


13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 17, de 24 de fevereiro de 2000, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, Diário Oficial da União, Brasília, 25 de fevereiro de 2000.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 48, de 16 de março de 2004, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, Diário Oficial da União, Brasília, 18 de março de 2004.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 14, de 31 de março de 2010, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, Diário Oficial da União, Brasília, 05 de abril de 2010.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 26, de 13 de maio de 2014, Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, Diário Oficial da União, Brasília, 14 de maio de 2014.

17. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Portaria n.º 940, de 7 de maio de 2014. Institui a Subcomissão de Fitoterapia da



Comissão Farmacoterapêutica da Secretaria Municipal da Saúde.
Diário Oficial da Cidade 10 mai 2014.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555/GM, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), Diário Oficial da União, Brasília, 31 de julho de 2010.



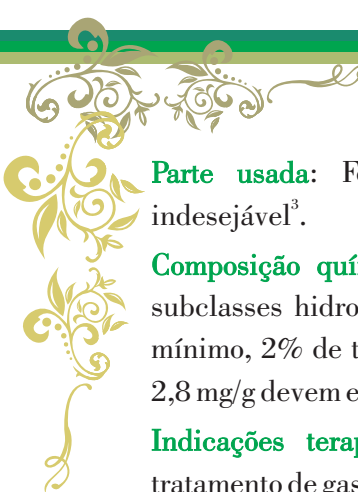
Espinheira-santa



4.1- Espinheira-santa

Nome científico: *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek. Família Celastraceae¹.

Informações gerais: A espinheira-santa é um arbusto de cerca de 2 metros de altura, popularmente denominada como espinheira-santa, cancerosa, cancorosa-de-sete-espinhos, dentre outros, ocorrente nos Estados da região sul do Brasil, principalmente na mata atlântica. Suas folhas apresentam uso tradicional para problemas digestivos registrado desde a década de 1920, com ampliação a partir de pesquisas científicas realizadas na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) nos anos 1980 com patrocínio da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde². Tem amplo uso popular na forma de decocções (chás) e está disponível no mercado de drogas vegetais em todo o país; sua popularidade, no entanto, tem levado ao surgimento de outras espécies de folhas espinhosas, como as de *Sorocea bomplandii*, alertando-se para o risco de falsificações².

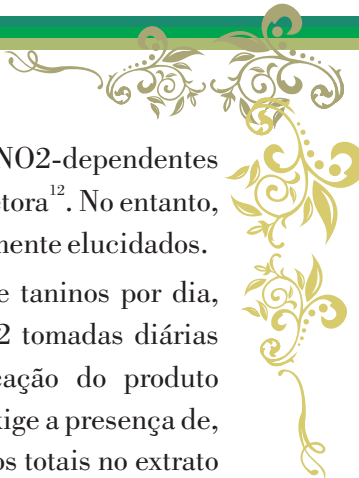


Parte usada: Folhas; a presença de caules é considerada indesejável³.

Composição química: Há presença majoritária de taninos das subclasses hidrolisáveis e condensados. As folhas devem ter, no mínimo, 2% de taninos totais (mg/100 mg) dos quais, no mínimo, 2,8 mg/g devem equivaler à epicatequina^{1,3}.

Indicações terapêuticas: Dispepsias e como coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal^{3,4,5}.

Farmacodinâmica: As folhas da espinheira-santa mostraram, em estudos farmacológicos pré-clínicos, promoção no aumento no volume da secreção mucosa gástrica, redução da secreção ácida basal bem como da secreção induzida por histamina, que se expressaram na diminuição no índice de ulcerações gástricas experimentais como a induzida por indometacina e estresse por imobilização^{6,7,8}. Tais efeitos foram dose-dependentes e persistiram, no mínimo, até 16 meses após a coleta da planta, sendo equiparável aos efeitos da cimetidina e ranitidina⁹. Estudos realizados por Ferreira e colaboradores¹⁰ demonstraram que o extrato etanólico exibe atividade semelhante aos bloqueadores H₂ como a cimetidina, inibindo o aumento da produção de HCl pelas células oxínticas do fundo gástrico, induzido pela histamina. Corroborando estudos anteriores, Iwa et al.¹¹, demonstraram que a epigalocatequina-3-galato, um dos marcadores fitoquímicos da espinheira-santa, inibiu úlceras de estresse induzidas em ratos, efeito que foi bloqueado por adição de pró-oxidantes, sugerindo que a atividade antioxidante participa de sua atividade antiulceroza. No estudo de Baggio e colaboradores ocorreu potente redução da hipersecreção gástrica acompanhada por uma redução na liberação de NO₂, sugerindo importante papel do mecanismo óxido-nítrico dependente; os autores sugeriram que a inativação da bomba



H+K+ATPase e a modulação das interações NO₂-dependentes são os principais mecanismos da ação gastroprotetora¹². No entanto, os mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados.

Dose diária recomendada: Entre 60 a 90 mg de taninos por dia, divididos em 2-3 tomadas. Pode ser usada em 2 tomadas diárias antes das principais refeições^{1,4,5}. A especificação do produto adquirido nesta Secretaria Municipal da Saúde exige a presença de, no mínimo, 13 mg e, no máximo, 20 mg de taninos totais no extrato seco.

Tempo de tratamento: Promoção de benefícios clínicos com, no mínimo, duas semanas de tratamento. O tempo de tratamento do estudo foi de 3 semanas⁵.

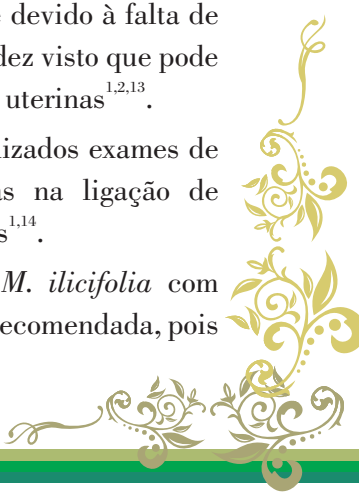
Eventos adversos: Plantas ricas em taninos, quando usadas em doses excessivas, podem causar irritação da mucosa gástrica e intestinal, gerando vômitos, cólicas intestinais e diarreia. Não foram relatados eventos adversos graves ou que coloquem em risco a saúde dos pacientes utilizando extratos de *Maytenus ilicifolia* nas doses recomendadas^{1,2,13}.

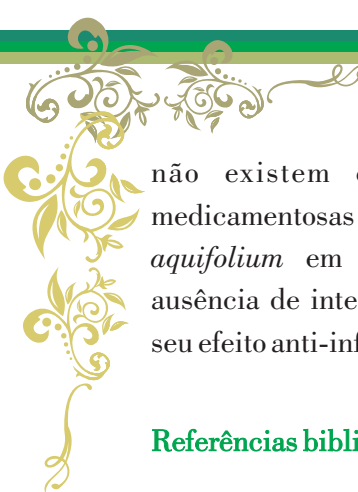
Superdosagem: Suspender o uso, procurar orientação médica de imediato para que sejam adotadas as medidas habituais de apoio e controle das funções vitais^{1,2,13}.

Contraindicações: Menores de 12 anos de idade devido à falta de estudos disponíveis; na amamentação e na gravidez visto que pode diminuir a secreção de leite e provocar contrações uterinas^{1,2,13}.

Precauções: Suspender o uso quando forem realizados exames de medicina nuclear pelo risco de interferências na ligação de radiofármacos com os tecidos e líquidos biológicos^{1,14}.

Interações: A administração concomitante de *M. ilicifolia* com bebidas alcoólicas e outros medicamentos não é recomendada, pois





não existem estudos disponíveis sobre as interações medicamentosas deste fitoterápico¹³. Estudos com *Maytenus aquifolium* em associação com piroxicam em ratos mostrou ausência de interferência na farmacocinética do piroxicam ou no seu efeito anti-inflamatório¹⁵.

Referências bibliográficas

1. Carvalho ACB. Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. Brasília: Universidade de Brasília, 2011. [Tese de doutoramento em Ciências da Saúde].
2. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaco W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. Rev. bras. Farmacogn; 2009; 19(2b), 650-659 p.
3. Farmacopéia Brasileira. 5.ed. Brasília: Anvisa; 2010; 922-927 p.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 5 de 11.12.2008. Determina a publicação da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". Diário Oficial da União, 12 de dezembro de 2008.
5. Geocze S, Vilela MP, Chaves BDR, Ferrari AP. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: Brasil. Ministério da Saúde. Central de Medicamentos. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira santa" e outras). Brasília; 1988; 75-87 p.
6. Oliveira MGM, Monteiro MG, Macauba C, Barbosa VP, Carlini EA. Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species

in laboratory animals. J. Ethnopharmacol., 1991; 34:29-41p.

7. Tabach R, Rodrigues E, Moura YG, Carlini ELA. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reiss.): efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais. Estudos experimentais e clínicos. Revista Racine 2001; 9(61):44-48p.

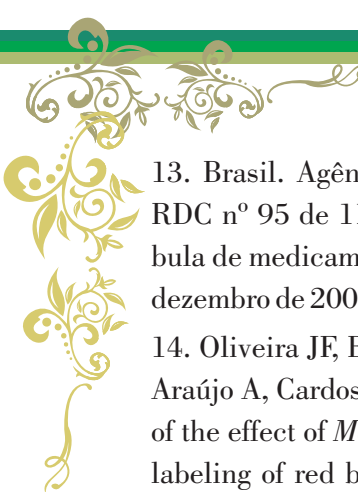
8. Tabach R, Rodrigues E, Moura YG, Carlini ELA. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reiss.): efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais. Estudos experimentais e clínicos. Revista Racine 2001; 9(61):44-48p.

9. Carlini EA, Braz S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus sp* (espinheira santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Central de Medicamentos. Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinheira santa" e outras). Brasília, 1988; 37-48p.

10. Ferreira PM, Oliveira CN, Oliveira AB, Lopes MJ, Alzamora F, Vieira. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. Planta Medica 2004; 219: 319-324p.

11. Iwa K, Onodena A, Matsue H. Antioxidant activity and inhibitory effect of gamazumi (*Viiburnum dilatatum* Thumb.) on oxidative damage induced by water immersion restraint stress on rats. Int J Food Sci Nutr 2001; 52:443-451p.

12. Baggio CH, Freitas CS, Otofujii Gde M, Cipriani TR, Souza LM, Sasaki GL, Iacomini M, Marques MC, Mesia-Vela S. 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. J Ethnopharmacol. 2007; 113(3): 433-40 p.



13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 95 de 11 de Dezembro de 2008. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União, 12 de dezembro de 2008.

14. Oliveira JF, Braga AC, de Oliveira MB, Avila AS, Caldeira-de-Araújo A, Cardoso VN, Bezerra RJ, Bernardo-Filho M. Assessment of the effect of *Maytenus ilicifolia* (espinheira santa) extract on the labeling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. J Ethnopharmacol. 2000; 72(1-2): 179-84p.

15. Kimura E, Albiero ALM, Cuman KRN, Assef SMC, Oga S, Bersani-Amado CA. Effect of *Maytenus aquifolium* extract on the pharmacokinetic and antiinflammatory effectiveness of piroxicam in rats. Phytomedicine 2000; 7(2):117-121 p.

Garra do diabo




4.2. Garra do diabo (ou Harpagofito)

Nome científico: *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn. Família Pedaliaceae (Escop, 2003)^{1,2}.

Informações gerais: Erva rasteira, perene, prostrada, de até 1,5 m de diâmetro. Tubérculo até 6 cm de diâmetro, casca amarelo-acastanhado, longitudinalmente estriado. Folhas pinadas, pilosas, flores vermelhas, axilares e solitárias; frutos caracteristicamente grandes, em forma de gancho, como garras, tardiamente deiscentes, de até 8 cm de comprimento, com espinhos recurvados. Ocorrência espontânea na região do deserto do Kalahari e savanas de Angola, Botsuana, Namíbia e África do Sul². Atualmente é cultivada na África do Sul e, portanto, sua utilização mundial baseia-se principalmente em modelo sustentável³.

Parte usada: Raízes secundárias tuberosas^{1,2}.

Composição química: Os constituintes principais são glicosídeos iridóides, principalmente harpagosídeo (mínimo 1,2%), juntamente com menores quantidades de harpagídeo (0,03 a

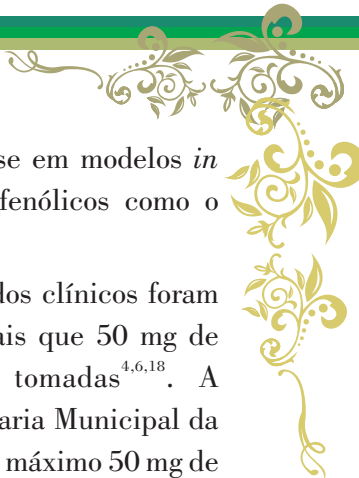


0,13%), procumbídeo e seu 6'-p-cumaroil éster. Presença, também, de glicosídeos fenólicos como verbascosídeo e isoacteosídeo e açúcares, principalmente estaquiose, rafinose, sucrose e monossacarídeos^{1,2}.

Indicações terapêuticas: O harpagofito está indicado como anti-inflamatório e analgésico no tratamento de condições reumáticas, tais como artrites e artroses. Também está indicado no alívio de sintomas dolorosos em patologias tais como lombalgias, mialgias e outras condições osteoarticulares e musculares^{1,2,4,5,6,7,8}.

Farmacodinâmica: As raízes tuberosas do harpagofito têm sido extensivamente investigadas, demonstrando-se sua atividade através dos seguintes mecanismos:

- Ação antiinflamatória: Inibição seletiva da ciclooxigenase (Cox) 2, da 5-lipoxigenase, do fator de necrose tumoral alfa (α -TNF) e das interleucinas IL-6, IL-1 beta, traduzindo-se na inibição das prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e citocinas^{9,10,11,12}.
- Ação analgésica: Inibição da síntese do óxido nítrico em fibroblastos^{11,12}.
- Ação condroprotetora: Diminuição na produção da interleucina IL-1beta reduzindo a síntese de metaloproteinases em condrócitos humanos *in vitro*^{13,14}.
- Inibição da elastase leucocitária humana: estudos dos constituintes do harpagofito foram avaliados *in vitro* nessa atividade, obtendo-se valores de inibição enzimática da ordem de IC50 de 47-542 mg/ml¹⁵.
- Ação antioxidante: efeito inespecífico mas geral, que reduz o dano celular e contribui para a proteção do organismo em patologias inflamatórias¹⁶.
- Ação anticolinesterásica: recentemente verificou-se a presença



de ação inibidora de acetil e butirilcolinesterase em modelos *in vitro*, atribuídas aos constituintes glicosídeos fenólicos como o verbascosídeo e derivados¹⁷.

Dose diária recomendada: Os melhores resultados clínicos foram observados em preparações que forneceram mais que 50 mg de harpagosídeo por dia, divididos em 2-3 tomadas^{4,6,18}. A especificação do produto adquirido nesta Secretaria Municipal da Saúde exige a presença de, no mínimo, 5 mg e, no máximo 50 mg de harpagosídeo no extrato seco, sendo que a forma farmacêutica é de liberação entérica.

Forma de administração: O produto deve ser administrado com água ou suco logo após as principais refeições em função de promover aumento da secreção ácida gástrica⁶.

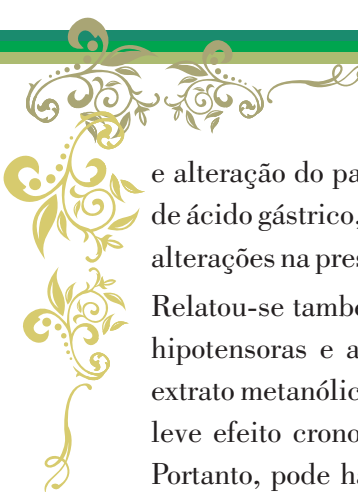
Tempo de tratamento: Recomenda-se a prescrição de tratamentos prolongados por, no mínimo, 3 (três) meses e de acordo com a patologia¹.

Precauções: Por falta de estudos não se indica o uso concomitante com outros antiinflamatórios não esteroidais^{9,10,11,12}.

Superdosagem: Doses elevadas podem causar náusea, vômito, diarreia e excitação¹. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais.

Eventos adversos: O harpagofito é possivelmente seguro para a maioria dos adultos, quando tomado por via oral em doses adequadas por até um ano. O efeito colateral mais comum é a diarreia, pois cerca de 8% dos participantes dos estudos clínicos a desenvolveram⁶.

Outros possíveis efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, dores de cabeça, zumbido nos ouvidos, perda de apetite



e alteração do paladar. Pode também causar aumento na produção de ácido gástrico, reações alérgicas na pele, problemas menstruais e alterações na pressão arterial⁶.

Relatou-se também cardioatividade *in vitro* e *in vivo* propriedades hipotensoras e ainda uma ação antiarrítmica em animais com o extrato metanólico bruto; baixas doses do extrato bruto exibiram um leve efeito cronotrópico negativo e um efeito inotrópico positivo. Portanto, pode haver prejuízo a pacientes com doenças cardíacas e/ou do sistema circulatório⁶.

O harpagofito pode diminuir os níveis de açúcar no sangue, sugerindo-se monitorar os níveis glicêmicos e realizar ajuste de dose de medicamentos hipoglicemiantes⁶.

O harpagofito pode também aumentar a produção de bile, o que pode ser problemático para portadores de cálculos biliares⁶.

Contraindicações: Harpagofito é contra-indicado em pacientes com gastrite e úlceras duodenais e em casos de conhecida hipersensibilidade aos componentes das raízes⁶. É também contra-indicado em casos de gravidez e amamentação por relatos de efeito ocitotóxico em animais¹ e falta de estudos específicos de segurança nessas condições.

Diabéticos: evitar o uso conjunto devido a uma possível ação hipoglicemiante⁶. Devido ao efeito do harpagofito em aumentar a acidez estomacal, existe a possibilidade da diminuição da efetividade de medicamentos antiácidos, inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H₂⁶.

Interações medicamentosas: Harpagofito pode aumentar os efeitos anticoagulantes da varfarina, aumentando a chance de hematomas e sangramentos; portanto, evitar a associação ou buscar ajuste de dose da varfarina⁶.

Tendo em vista os efeitos cardíacos verificados experimentalmente nos estudos com harpagofito, doses excessivas podem interferir com terapias cardíacas⁶.

O uso de produtos à base de harpagofito juntamente com medicamentos hipoglicemiantes pode causar quadros de hipoglicemia⁶.

Não há relatos de interações com outros fitoterápicos, suplementos alimentares ou alimentos⁶.

A presença do efeito anticolinesterásico em harpagofito pode permitir interação sinérgica com fármacos sintéticos com essas mesmas propriedades, utilizados no tratamento de estados demenciais tipo Alzheimer¹⁷.

Referências bibliográficas

1. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Exeter, UK: ESCOP; 2003. 233-240 p.
2. OMS. Radix Harpagophyti. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2007; v.3, 182-193 p.
3. Schneider E, Sanders J, Von Willert D. Chapter 13: Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) from southern Africa: sustainable use by cultivation combined with controlled harvesting in seiwild populations. In: Bogers RJ, Craker LE, Lange D (eds.). Medicinal and aromatic plants. Netherlands: Springer; 2006; 181-202 p.
4. Chrubasick JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. Evidente of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytotherapy*



Research; 2007; v.21, n.7, 675-683 p.

5. Chrubasik S, Junck H, Breitschwedt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *European Journal of Anaesthesiology*; 1999; v.16, n.2, 118-129 p.

6. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC). Medline Plus. Disponível em

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-devilsclaw.html> e acesso realizado em 31 de Outubro de 2011.

7. Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 2004; v.4, n.13, 1-10 p.

8. Warnock M, McBean D, Suter A, Tan J, Whittaker P. Effectiveness and safety of devil's claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytotherapy Research*; 2007; v.21, 1228-1233 p.

9. Abdelouahab N. Effect of the major glycosides of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) on epidermal cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro. *Heard C. J Nat Prod*; May 2008; v.71, n.5, 746-9 p.

10. Fiebich BL, Muñoz E, Rose T, Weiss G, McGregor GP. 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*; 2011, v.26, n.6, 806-811 p.

11. Huang TH, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, Duke CC. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-

kappa B activation. J Ethnopharmacol; Mar 8 2006; v.104, n.1-2, 149-55 p.

12. Jang MH, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin I, Kim JW, et al. *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. Journal of Pharmacological Sciences; Nov 2003, v.93, n.3, 367-71 p.

13. Chrubasik JE, Neumann E, Lindhorst E, Chrubasik S, Muller-Ladner U. Evaluation of the chondroprotective effect of *Harpagophytum procumbens*. Medizinische Klinik; 2006; v.101, n.4, A90-A p.

14. Schulze-Tanzil G, Hansen C, Shakibaei M. Effect of a *Harpagophytum procumbens* DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. Arzneimittel-Forschung-Drug Research; 2004; v.54, n.4, 213-20 p.

15. Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. Planta Med; 2003; v.69, n.9, 820-825 p.

16. Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM. The inhibition of free radical generation by preparations of *Harpagophytum procumbens* in vitro. Phytother Res; Jan 2009; v.23, n.1, 104-10 p.

17. Georgiev MI, Alipieva K, Orhan IE. Cholinesterases inhibitory and antioxidant activities of *Harpagophytum procumbens* from in vitro systems. Phytotherapy Research; 2010; v.26, 313-316 p.

18. Vlachoianis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. Phytotherapy Research; 2008; v.22, 149-152 p.



Isoflavona de Soja




4.3. Isoflavona de soja

Nome científico: *Glycine max* (L.) Merrill. Família: Leguminosae.

Informações gerais: *Glycine max* (soja) é um grão rico em proteínas, cultivado como alimento tanto para humanos quanto para animais. A soja pertence à família Leguminosae, assim como o feijão, a lentilha e a ervilha. É empregada na alimentação, sobretudo na indústria de óleos comestíveis. A palavra soja vem do japonês *shoyu*¹. As origens da planta de soja são desconhecidas, mas muitos botânicos acreditam que possa ter derivado de *Glycine ussuriensis*, uma leguminosa nativa da região central da China. A soja tem sido usada na China por 5.000 anos como um alimento e um componente de medicamentos².

Parte usada: Sementes^{3,4,5,6}.

Composição química: Presença de isoflavonas em, no mínimo, 6 (seis) formas, com as glicosiladas daidzina, genistina e glicitina e as correspondentes formas agliconas (sem açúcares na molécula) daidzeína, genisteína e gliciteína, que são as mais relevantes do



ponto de vista terapêutico. O controle de qualidade dos extratos expressa o valor em isoflavonas totais, portanto uma somatória dessas seis formas^{3,4,7}.

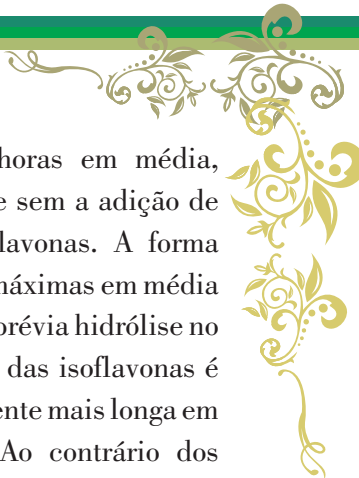
Propriedades Farmacológicas: As isoflavonas apresentam estrutura similar aos estrógenos fisiológicos, possuem afinidade aos receptores estrogênicos α e especialmente aos β , apresentando efeito tecido-seletivo, uma vez que a distribuição desses receptores é variável nos diferentes tecidos. Nos vasos sanguíneos se encontra predominantemente os receptores estrogênicos β . As isoflavonas podem exercer tanto ação estrogênica como antiestrogênica, dependendo da sua concentração, dependendo da concentração dos hormônios endógenos e do órgão específico envolvido. Na presença dos estrogênios elas funcionam como antiestrogênicos, competindo com eles pelos sítios de ligação nos receptores de estrógenos presentes na célula^{4,8,6}.

Embora estudos mostrem que os efeitos estrogênicos das isoflavonas sejam fracos, na ausência de estrogênio endógeno (menopausa), essas substâncias apresentam efeito estrogênico, aliviando os sintomas indesejáveis da menopausa, como os sintomas vasomotores. Também apresentam algumas atividades antiestrogênicas parciais^{4,6}.

Estudos de curta duração não identificaram espessamento do endométrio, alteração na citologia vaginal e das células mamárias^{4,9,10,11,12,13,14}. Até o momento não foi comprovada atividade protetora contra o câncer de mama⁶.

Não existem evidências indicando que o uso prolongado de uma dieta rica em fitoestrógenos induz o crescimento maligno de tecido hormônio-dependente^{7,14}.

As formas aglicônicas são absorvidas rapidamente, os picos



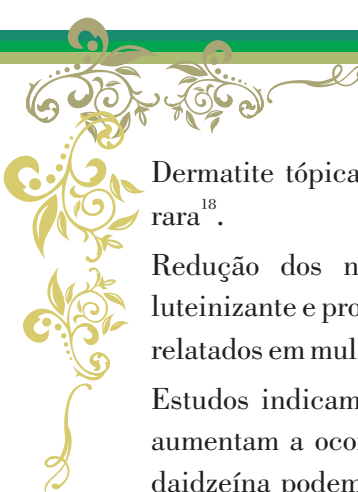
plasmáticos são atingidos dentro de 1 a 3 horas em média, dependendo se são ingeridas após as refeições e sem a adição de carne animal, que atrasa a absorção das isoflavonas. A forma glicosilada atinge as concentrações plasmáticas máximas em média 4 a 10 horas mais tarde, devido à necessidade de prévia hidrólise no intestino delgado. A meia vida ($t_{1/2}$) plasmática das isoflavonas é semelhante, de 6 a 12 horas, embora seja tipicamente mais longa em pessoas com algum comprometimento renal. Ao contrário dos estrógenos endógenos foi reportado uma fraca ligação da genisteína com as proteínas plasmáticas, esta sendo de 45 % a 50 %^{4,15}.

Indicações terapêuticas: Os extratos secos da soja são indicados no tratamento dos sintomas vasomotores moderados e leves associados ao climatério, tais como fogachos e sudorese, atuando nos vasos sanguíneos^{4,6,7,9,10,11,12,13,16}.

Doses: Recomenda-se a ingestão diária de 50 a 120 mg de isoflavonas totais, em 1-2 tomadas^{4,6,7,9,10,11,12,16,17}. A especificação do produto adquirido nesta Secretaria Municipal da Saúde exige a presença de, no mínimo, 30 mg e, no máximo 60 mg de isoflavonas totais no extrato seco; sendo que destas, no mínimo, 60% devem ser da isoflavona genisteína, uma das mais importantes para a obtenção dos efeitos terapêuticos^{4,9,12,16}.

Tempo de tratamento: A prescrição mínima é para 90 dias; se houver resposta ao tratamento o mesmo pode continuar, monitorando-se possíveis reações adversas. Se não houver resposta ao tratamento após 90 dias, outras medidas de tratamento devem ser discutidas^{4,7,10,12,17}.

Eventos adversos: Distúrbios gastrintestinais leves como constipação, epigastralgia, flatulência e náuseas^{4,9,12,14,17}. Vômitos e diarreia podem ocorrer raramente¹⁸.



Dermatite tópica pode ocorrer, porém anafilaxia é extremamente rara¹⁸.

Redução dos níveis hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante e prolongamento do ciclo menstrual em 1.05 dias foram relatados em mulheres pré-menopausadas^{6,19}.

Estudos indicam que na dieta deficiente em iodo as isoflavonas aumentam a ocorrência de bócio e hipotireoidismo. Genisteína e daidzeína podem bloquear a tireoperoxidase e inibir a síntese de tiroxina^{5, 20, 21}. Existem evidências de que pessoas que apresentam hipotireoidismo subclínico, o uso de isoflavonas da soja incorre em maior risco de desenvolver hipotireoidismo²². Estudos em humanos mostraram uma modesta redução nos níveis de T3 livre, sem, no entanto, alterar os parâmetros clínicos de forma significativa²¹.

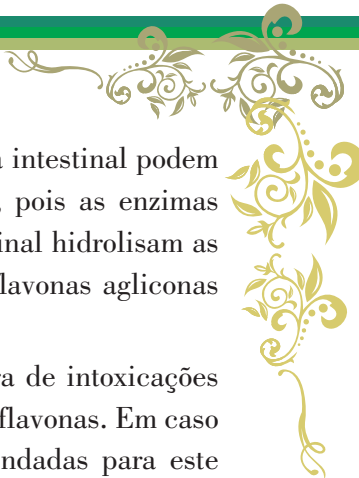
Contraindicações: De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco B. Estudos em animais não apresentaram nenhum risco, embora o estudo em mulheres não tenham sido efetuados. Nesta categoria os medicamentos devem ser prescritos com cautela²³. Existem evidências de que as isoflavonas de soja são liberadas em pequenas quantidades no leite materno^{6,23}.

Devido à falta de estudos não deve ser administrado a crianças^{6,23}.

Pacientes com história de hipersensibilidade ou alergia à soja, amendoim e seus derivados ou a qualquer um dos componentes da fórmula. O extrato de soja pode conter algumas proteínas alergênicas^{18,23}.

Este medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência renal grave⁴.

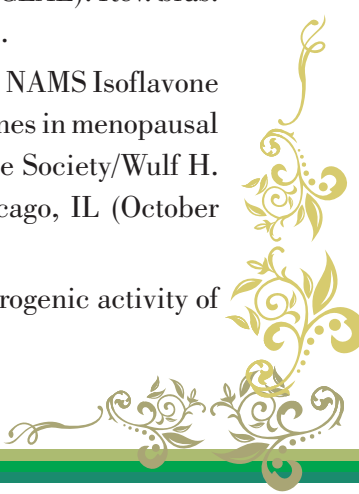
Interações: Contraceptivos e medicamentos de ação antiestrogênica (ex: tamoxifeno); portanto, evitar a associação^{24,25,26}.



Antibióticos e medicamentos que alteram a flora intestinal podem interferir sobre o metabolismo das isoflavonas, pois as enzimas produzidas pelos microrganismos do trato intestinal hidrolisam as isoflavonas conjugadas para a formação de isoflavonas agliconas ativas^{6,15,27}.

Superdosagem: Não existem relatos na literatura de intoxicações por superdosagem relacionados à ingestão de isoflavonas. Em caso de ingestão de doses muito acima das recomendadas para este medicamento, suspender o uso, procurar atendimento médico de imediato e levar a embalagem do medicamento, se possível.

Referências bibliográficas

1. Ferreira, A B H, Novo dicionário da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, s.d., (12^a. Impressão) 1499 p.
 2. Encyclopaedia Britannica Online, s.v. "soybean", acessado em 13 de junho de 2012
([http://www.britannica.com/EBchecked/topic/557184/soybean.](http://www.britannica.com/EBchecked/topic/557184/soybean))
 3. Cesar, IC et al. Determinação de daidzeína, genisteína e gliciteína em cápsulas de isoflavonas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Rev. bras. farmacogn. [online]. 2007; vol.17, n.4, 616-625 p.
 4. Clarkson TB, Utian WH, Barnes S, et al, for the NAMS Isoflavone Translational Symposium. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). Menopause 2011; 18:732-753 p.
 5. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of
- 



soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002; 110(suppl 3):349-353 p.

6. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr.* Mar 1999; 129(3): 758S-767S

7. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, Huber JC. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril.* Jun 2007; 87(6):1243-9 p.

8. Kuiper G. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998; v.139, 4252-63 p.

9. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Molecular Nutrition and Food Research* 2009; 53(9): 1084-1097 p.

10. Kaari C. Efeitos da isoflavona nos sintomas climatéricos, na qualidade de vida, no trato genital e na mama de mulheres pós-menopáusicas. São Paulo: Unifesp, 2003. 96 p. [Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo para obtenção do título de doutor em medicina].

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

12. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden , Brown J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, 2011; Issue 11.

13. Nahas EP, Nahas-Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal

women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48:372-80 p.

14. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Medicine*, 2009; e9, 122(10): 939-946 p.

15. Nielsen, I., Williamson, G., Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr Cancer*. 2007; 57 (1):1-10 p.

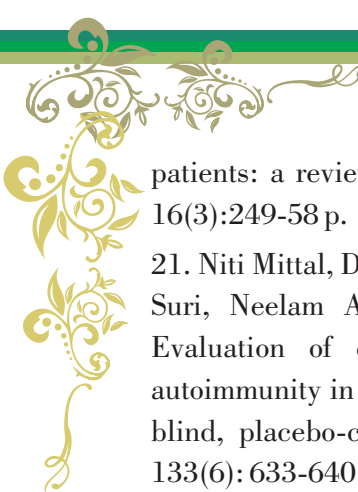
16. Taku, Kyoko; Melby, Melissa K.; Kronenberg, Fredi; Kurzer, Mindy S.; Messina, Mark. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. Jul 2012; 19(7):776-90p. doi: 10.1097/gme.0b013e3182410159

17. Nahas EAP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas*. 20 Nov 2007; 58(3):249-58 p. [Epub 2007 Oct 29].

18. Cordle CT. Soy protein allergy: incidence and relative severity. *J Nutr*. May 2004; 134(5):1213S-1219S.

19. Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, Cassidy A. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2009; 15(4): 423-440 p.

20. Messina M, Redmond G., Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid



patients: a review of the relevant literature. *Thyroid*. Mar 2006; 16(3):249-58 p.

21. Niti Mittal, Debasish Hota, Pinaki Dutta, Anil Bhansali, Vanita Suri, Neelam Aggarwal, R.K. Marwah, Amitava Chakrabarti, Evaluation of effect of isoflavone on thyroid economy & autoimmunity in oophorectomised women: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Indian J Med Res*. June 2011; 133(6): 633-640 p.

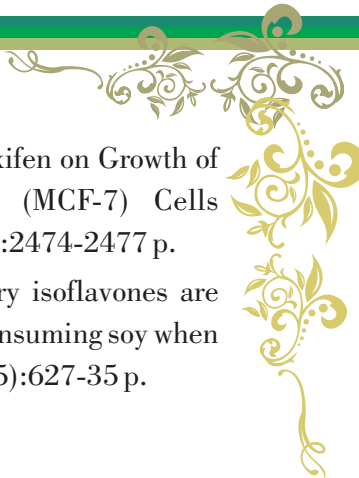
22. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T, Kilpatrick ES, Atkin SL. The Effect of Soy Phytoestrogen Supplementation on Thyroid Status and Cardiovascular Risk Markers in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. May 1, 2011; vol. 96 no. 5 1442-1449 p.

23. Bhatia J., Greer F., et al., Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding, *Pediatrics* 2008; 121:5 1062-1068 p; doi:10.1542/peds.2008-0564

24. Mylonas I, Jeschke U, Makovitzky J, Winkler L, Richter DU, Friese K, Briese V. Immunohistochemical expression of steroid receptors and glycodeilin A in isolated proliferative human endometrial glandular cells after stimulation with tamoxifen and phytoestrogens (genistein and daidzein). *Anticancer Res*. Mar-Apr 2003; 23(2A):1119-25 p.

25. Schwartz JA, Liu G, Brooks SC, Genistein-mediated attenuation of tamoxifen-induced antagonism from estrogen receptor-regulated genes. *Biochem Biophys Res Commun*. 9 Dec 1998; 253(1):38-43 p.

26. Young H. Ju, Daniel R. Doerge, Kimberly F. Allred, 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* 2002; 62:2474-2477 p.

27. Franke AA, Halm BM, Ashburn LA. Urinary isoflavones are increased in adults, but decreased in children, consuming soy when on oral antibiotic therapy. *Nutr Cancer*. 2008; 60(5):627-35 p.



Valeriana



4.4. Valeriana

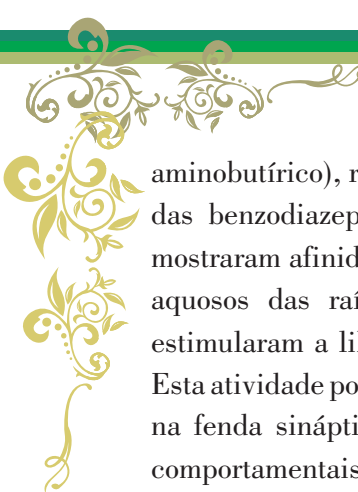
Nome científico: *Valeriana officinalis* L. Família Caprifoliaceae.

Informações gerais: Valeriana tem sido usada como erva medicinal, pelo menos desde o tempo da Grécia e Roma antigas. Seus usos terapêuticos foram descritos por Hipócrates e no século II Galeno indicava valeriana para a insônia^{1,2}. No século XVI foi utilizada para tratar nervosismo, tremores, dores de cabeça e palpitações cardíacas³. Durante a Segunda Guerra Mundial a valeriana foi usada na Inglaterra para aliviar o "stress" causado por ataques aéreos⁴.

Parte usada: raízes e rizomas^{4,5,6,7,8,9,10,11}.

Composição química: Presença de vários sesquiterpenos expressos em ácido valerênico (valepotriatos)^{4, 9, 10, 12, 13}. Os extratos secos devem apresentar pelo menos 0,8% dessa classe de marcadores⁵.

Propriedades Farmacológicas: A atividade sedativa da *V. officinalis* foi demonstrada tanto *in vitro* como *in vivo*. Estudos *in vitro* têm demonstrado a ligação com receptores GABA (ácido gama



aminobutírico), receptores da adenosina, barbitúricos e receptores das benzodiazepinas. Ambos extratos, hidroalcoólico e aquoso, mostraram afinidade para os receptores GABA-A^{10, 11, 14, 15}. Extratos aquosos das raízes da *V. officinalis* inibiram a recaptação e estimularam a liberação do GABA nas sinapses do cérebro^{6, 10, 20}. Esta atividade pode aumentar a concentração extracelular do GABA na fenda sináptica, e assim, aumentar os efeitos bioquímicos e comportamentais do GABA¹⁰. Curiosamente o GABA tem sido encontrado em extratos de *V. officinalis* e parece ser também responsável por esta atividade^{9, 10}. Por interagir com o receptor GABA foi observado que a valeriana atenua a crise de abstinência da retirada dos benzodiazepínicos em animais e humanos⁹. Foi evidenciado, através de ensaio clínico, que extrato da valeriana não apresenta alteração significativa sobre o metabolismo de medicamentos que atuam sobre as enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP3A4¹⁶.

Os ensaios clínicos demonstraram que após a administração do extrato de valeriana a máxima concentração plasmática do ácido valerênico ocorreu entre 1 a 2 horas, foi possível detectá-lo na corrente sanguínea em até 5 horas após a administração e a meia vida foi de 1.1 ± 0.6 h^{5,12}.

Indicações terapêuticas: Para tratamento de distúrbios moderados do sono: melhora a qualidade do sono, reduz os despertares noturnos e facilita a indução ao sono^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22}.

Doses: Recomenda-se a ingestão diária de extrato seco que forneça de 1 a 7 mg de sesquiterpenos ao dia^{5, 23}. Ajustar a dose de acordo com cada paciente. Recomendando-se ingerir o medicamento de 30 minutos a 2 horas antes de dormir^{5, 8, 9, 12}. A especificação do produto adquirido nesta Secretaria Municipal da Saúde exige a presença de, no mínimo, 0,8 mg e, no máximo 3,5 mg de sesquiterpenos totais,

expressos em ácido valerênico.

Tempo de tratamento: Não há uma padronização de tempo mínimo ou máximo de tratamento, os ensaios clínicos sugerem um tempo mínimo de 30 dias, com retorno para avaliação clínica^{7,9,17,19}.

Eventos adversos: Raramente podem ocorrer sintomas adversos leves como: diarreia,^{6, 13, 18} sonolência,^{10, 13} tontura,^{9, 13} mal-estar,^{10, 13} midríase,¹⁷ insônia,¹⁰ excitabilidade,¹⁰ sabor amargo na boca,¹³ depressão,¹³ indisposição gástrica,^{9, 13, 17} alergia de contato¹⁷ e cefaleia^{9,13}.

Uso a longo prazo pode causar dores de cabeça, cansaço, desordens das funções cardíacas, midríase, insônia e sonolência²⁰.

Sonolência pela manhã aumentou em doses mais elevadas de 900 mg do extrato seco¹³.

O uso crônico por muitos anos de altas doses aumentou a possibilidade de ocorrência de síndrome de abstinência com a retirada abrupta do medicamento^{9,13}.

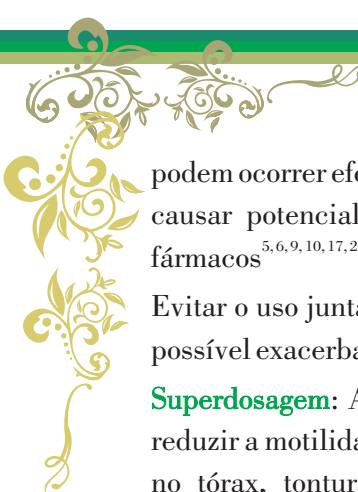
Contraindicações: Não deve ser utilizado em crianças menores de doze anos(12)¹⁰.

Pessoas com hipersensibilidade ao extrato de *V. officinalis* ou de plantas da família Valerianaceae e aos outros componentes da fórmula. Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

Pode causar sonolência, não sendo, portanto, recomendável a sua administração antes de dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade de risco que necessite atenção^{6,8,10}.

Não deve ser utilizado por mulheres grávidas e lactantes^{10,17}.

Interações: A valeriana apresenta potenciais interações com fármacos que também atuam no sistema nervoso central, pois



podem ocorrer efeitos aditivos, sinérgicos e/ou antagônicos e, assim, causar potencialização ou redução dos efeitos sedativos destes fármacos^{5,6,9,10,17,20}.

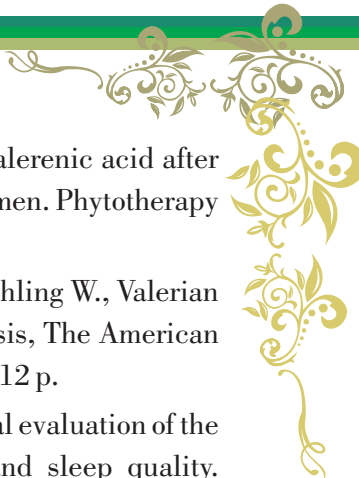
Evitar o uso juntamente com a ingestão de bebidas alcoólicas pela possível exacerbação dos efeitos sedativos^{5,6,8,9,10}.

Superdosagem: Altas doses podem causar bradicardias, arritmias, reduzir a motilidade intestinal¹⁰, fadiga, dores abdominais, tensão no tórax, tontura, tremores e midríase que desapareceram no período de 24 horas após descontinuação do uso^{8,10}.

Foram relatadas ingestões de doses até 20 vezes a dose terapêutica recomendada causando sintomas leves que desapareceram em 24 horas^{8,12,16}.

Referência bibliográficas

1. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds.: Valerian root. In: Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000; 394-400 p.
2. Turner W: Of Valerianae. In: Chapman GTL, McCombie F, Wesenraft A, eds. A New Herbal, Parts II and III. Cambridge: Cambridge University Press, 1995; 464-466, 499-500, 764-765 p. [Republication of parts II and III of A New Herbal, by William Turner, originally published in 1562 and 1568, respectively.]
3. Culpeper N: Garden valerian. In: Culpeper's Complete Herbal. New York: W. Foulsham, 1994; 295-297 p. [Republication of The English Physitian, by Nicholas Culpeper, originally published in 1652.]
4. Grieve M: Valerian. In: A Modern Herbal. New York: Hafner Press, 1974; 824-830 p.

- 
5. Anderson, G. D., et al. Pharmacokinetics of valerianic acid after single and multiple doses of Valerian in older Women. *Phytotherapy Research*, 2010; v.24, 1442-1446 p.
 6. Bent S., Padula A., Moore D., Patterson M., Mehling W., Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis, *The American Journal of Medicine*. 2006; vol. 119 (12) 1005-1012 p.
 7. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry*. 2000; v.33, 47-53 p.
 8. ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascículo 4. 1997; 539-546 p.
 9. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Complementary and alternative medicine*. 2003; v. 67, n. 08, 1755-8 p.
 10. OMS. *Valerianae radix*. WHO monographs selected medicinal plants. Geneva: 1999. 1999; v.1, 267-76 p.
 11. Nunes Ana et al, Utilização da valeriana nas perturbações de ansiedade e do sono, *Acta Med Port*. 2011; 24(S4):961-966 p.
 12. Anderson, G. D., et al. Pharmacokinetics of valerianic acid after administration of valerian in health subjects. *Phytotherapy Research*. 2005; v.19, 801-3 p.
 13. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. Chemical Information Review Document for Valerian (*Valeriana officinalis* L.) [CAS No. 8057-49-6] and Oils [CAS No. 8008-88-6]. Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program. November 2009.
 14. Khom, S. et al., Valerianic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: Molecular mechanism and subunit specificity, *Neuropharmacology*(2007),doi:10.1016/j.neuropharm.2007.04.



018.

15. Kim HJ, Baburin I, Khom S, Hering S, Hamburger M., HPLC-based activity profiling approach for the discovery of GABAA receptor ligands using an automated two microelectrode voltage clamp assay on *Xenopus oocytes*. *Planta Med.* Apr 2008; 74(5):521-6 p.

16. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, Markowitz JS. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 2004 Dec;32(12) Epub. 24 Aug 2004; 1333-6 p.

17. Alexandre, RF, GARCIA, FN, SIMOES, CMO. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. *Acta Farm. Bonaerense.* 2005; 24 (2): 300-9 p.

18. Fernandez-San-Martin MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gomez P, Calbo-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Medicine.* 2010; 11(6): 505-511 p.

19. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H., Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause.* Sep 2011; 18(9): 951-5 p.

20. PDR (Physicians Desk Reference) for herbal medicines. 2a ed. 2000; 783-786 p.

21. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V., Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial, *Sleep.* Nov 2005;



28(11):1465-71 p.

22. Dimpfel W, Suter A., Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract - a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. Eur J Med Res. 26 May 2008; 13(5):200-4 p.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 5 de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da "Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado". Diário Oficial da União, Brasília, 12 de dezembro de 2008.

24. Willey L. B., Mady S. P., Cobaugh D. J., Wax P. M., Valerian overdose: a case report, Vet Hum Toxicol. August 1995; 37(4): 364-365 p.



Saiba mais em:
<http://saude.prefeitura.sp.gov.br>



PREFEITURA DE
SÃO PAULO
SAÚDE