

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDO DA QUALIDADE DA INFORMAÇÃO CONSTANTE NAS BULAS DOS
PRINCIPAIS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NO BRASIL.

GABRIELA GONÇALVES DA SILVA

PORTO ALEGRE, 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDO DA QUALIDADE DA INFORMAÇÃO CONSTANTE NAS BULAS DOS
PRINCIPAIS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS REGISTRADOS NO BRASIL.

Dissertação apresentada por **Gabriela
Gonçalves da Silva** para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Profa. Dr. Stela Maris Kuze Rates

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Profissionalizante – Gestão da Assistência Farmacêutica - da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 2.6.2005, pela Comissão Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Ana Maria Bergold

Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS

Profa. Dr. Cláudia Maria de Oliveira Simões

Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC

Profa. Dr. Grace Gosmann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

S586e Silva, Gabriela Gonçalves da

Estudo da qualidade da informação constante nas bulas dos principais medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil / Gabriela Gonçalves da Silva - Porto Alegre: UFRGS, 2005. – 198 p.: il., tab., gráf. / Gabriela Gonçalves da Silva – Porto Alegre: UFRGS, 2005. – 198p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado profissionalizante – Gestão da Assistência Farmacêutica). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Medicamentos: bulas. 2. Informação sobre medicamentos. 3. Fitoterápicos: legislação. I. Rates, Stela Maris Kuze. II. Título.

CDU: 615.1

Bibliotecária responsável:
Claudia da Silva Gonçalves – CRB10/1012

“Ao pensar em como podemos fazer uma grande diferença, não devemos ignorar as pequenas coisas que podemos fazer a cada dia, as quais, com o passar do tempo, acabam virando obras bastante significativas, que nem sempre podemos prever.”

Marian Wright Edelman (1937)

AGRADECIMENTOS

A ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – que disponibilizou todos os recursos logísticos para o desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Dra Stela Maris Kuze Rates pela orientação, paciência e apoio no decorrer deste trabalho.

À minha mãe, ideal e exemplo de mulher, que com sua alegria contagiante nunca me deixa desistir quando surgem obstáculos e sempre está presente para apoiar e irradiar luz, carinho e amor em todos os momentos.

Ao meu pai, minha fonte inspiradora e porto seguro, que em seu silêncio torce, chora, sorri, apoia e vibra com todas vitórias conquistadas e acolhe com suas sábias palavras nos momentos de dúvidas.

Ao meu irmão fiel escudeiro, pelo apoio, serviços de digitação e correção, preocupação, carinho, amor e companheirismo ao longo da minha vida.

Ao meu mais que amigo, Carlos, pela compreensão, paciência, carinho, dedicação e companheirismo durante a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, FIGURAS, FLUXOGRAMAS E QUADROS	ix
ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Definição de Fitoterapia e Medicamentos Fitoterápicos	3
1.2. Mercado de fitoterápicos	5
1.3. Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos no Mundo	7
2. LEGISLAÇÃO VIGENTE NO BRASIL	9
3. IDENTIFICAÇÃO, JUSTIFICATIVA E DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA	13
4. OBJETIVOS	17
5. MATERIAL E MÉTODOS	19
5.1. Levantamento dos registros de apresentação de medicamentos fitoterápicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	19
5.2. Busca de medicamentos fitoterápicos produzidos com as cinco espécies vegetais líderes de registro de apresentação junto à ANVISA citados em bulários.	20
5.3. Seleção das bulas	21
5.4. Verificação da qualidade das informações contidas nas bulas dos medicamentos fitoterápicos selecionados	21
6. RESULTADOS	23
6.1. Resultado do levantamento quantitativo dos registros de apresentação	23
6.2. Especialidades farmacêuticas selecionadas no Dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF), Dicionário terapêutico Guanabara (DTG) e Vade Mécum (VM)	26
6.3. Avaliação das informações contidas nas bulas	31
6.4. Proposta de bula para o profissional de saúde de acordo com a Resolução RDC nº 140 de 29 de maio de 2003	42
6.4.1. <i>Ginkgo biloba</i> L. (ginco biloba)	44
6.4.1.1. Identificação do medicamento	44

6.4.1.2. Características farmacológicas	44
6.4.1.3. Resultados de eficácia	47
6.4.1.4. Indicações	49
6.4.1.5. Contra-indicações	50
6.4.1.6. Posologia	50
6.4.1.7. Advertências	50
6.4.1.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	50
6.4.1.9. Interações medicamentosas	51
6.4.1.10. Reações adversas	53
6.4.1.11. Superdose	53
6.4.2. <i>Hypericum perforatum</i> L. (erva-de-São-João ou hipérico)	54
6.4.2.1. Identificação do medicamento	54
6.4.2.2. Características farmacológicas	54
6.4.2.3. Resultados de eficácia	56
6.4.2.4. Indicações	60
6.4.2.5. Contra-indicações	60
6.4.2.6. Posologia	61
6.4.2.7. Advertências	61
6.4.2.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	61
6.4.2.9. Interações medicamentosas	62
6.4.2.10. Reações adversas	66
6.4.2.11. Superdose	67
6.4.3. <i>Piper methysticum</i> F (cava-cava)	67
6.4.3.1. Identificação do medicamento	67
6.4.3.2. Características farmacológicas	67
6.4.3.3. Resultados de eficácia	69
6.4.3.4. Indicações	72
6.4.3.5. Contra-indicações	72

6.4.3.6. Posologia	72
6.4.3.7. Advertências	72
6.4.3.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	73
6.4.3.9. Interações medicamentosas	73
6.4.3.10. Reações adversas	75
6.4.3.11. Superdose	76
6.4.4. <i>Cimicifuga racemosa</i> Nutt. (cimicífuga)	77
6.4.4.1. Identificação do medicamento	77
6.4.4.2. Características farmacológicas	77
6.4.4.3. Resultados de eficácia	79
6.4.4.4. Indicações	81
6.4.4.5. Contra-indicações	81
6.4.4.6. Posologia	81
6.4.4.7. Advertências	81
6.4.4.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	82
6.4.4.9. Interações medicamentosas	82
6.4.4.10. Reações adversas	82
6.4.4.11. Superdose	82
6.4.5. <i>Valeriana officinalis</i> L. (valeriana)	83
6.4.5.1. Identificação do medicamento	83
6.4.5.2. Características farmacológicas	83
6.4.5.3. Resultados de eficácia	84
6.4.5.4. Indicações	88
6.4.5.5. Contra-indicações	88
6.4.5.6. Posologia	88
6.4.5.7. Advertências	88
6.4.5.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	89
6.4.5.9. Interações medicamentosas	89

6.4.5.10. Reações adversas	90
6.4.5.11. Superdose	91
7. DISCUSSÃO	93
8. CONCLUSÃO	99
9. REFERÊNCIAS	101
10. ANEXOS	121
ANEXO I – Bulas das especialidades farmacêuticas com <i>G. biloba</i> L	123
ANEXO II – Bulas das especialidades farmacêuticas com <i>H. perforatum</i> L	143
ANEXO III – Bulas das especialidades farmacêuticas com <i>P. methysticum</i> F.	165
ANEXO IV – Bulas das especialidades farmacêuticas com <i>C. racemosa</i> Nutt.	179
ANEXO V – Bulas das especialidades farmacêuticas com <i>V. officinalis</i> L.	187
11. BIOGRAFIA	197

LISTA DE TABELAS, FIGURAS, FLUXOGRAMAS E QUADROS

Tabela 1. Consumo de fitoterápicos no mercado norte americano, de acordo com estudos da OMS.	6
Figura 1. Organograma do Ministério da Saúde	9
Fluxograma 1. Número de apresentações de medicamentos registradas no período de 01/01/98 a 30/07/03 de acordo com o assunto de petição.	23
Fluxograma 2. Número de apresentações de medicamentos registradas no período de 01/01/98 a 30/07/03 de acordo com a classificação.	24
Tabela 2. Espécies vegetais que compõem o maior número de apresentações de fitoterápicos simples registradas na ANVISA	24
Quadro 1. Número de especialidades farmacêuticas registradas no Brasil e sem registro em 2004 por espécie vegetal encontradas no DEF-Dicionário de Especialidades Farmacêuticas – e VM – Vade mécum.	26
Quadro 2. Especialidades farmacêuticas selecionadas, por espécie vegetal, que não possuem registro junto a ANVISA/MS.	27
Quadro 3. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente <i>Ginkgo biloba</i> L. na formulação.	28
Quadro 4. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente <i>Hypericum perforatum</i> L. na formulação.	29
Quadro 5. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente <i>Piper methysticum</i> F na formulação.	30
Quadro 6. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente <i>Cimicifuga racemosa</i> Nutt. na formulação.	30
Quadro 7. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente <i>Valeriana officinalis</i> L. na formulação.	31
Quadro 8. Número de bulas avaliadas de acordo com Resolução-RDC n.º 140/03 e Resolução-RE n.º 89/04	32
Quadro 9. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por <i>G. biloba</i> L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.	33
Quadro 10. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por <i>H. perforatum</i> L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.	34
Quadro 11. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por <i>P. methysticum</i> F com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.	35

Quadro 12. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por <i>C. racemosa</i> Nutt. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.	36
Quadro 13. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por <i>V. officinalis</i> L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.	37
Quadro 14. Parâmetros farmacocinéticos de flavonóides, gincolídeos (A ou B) e bilobalídeos para extrato Egb761.	45
Quadro 15. Resumo dos estudos clínicos com extrato de <i>G. biloba</i> L.	47
Quadro 16. Relatos de interações medicamentosas entre apresentações contendo com <i>Ginkgo biloba</i> L. com outros fármacos administrados concomitantemente.	52
Quadro 17. Dados farmacocinéticos de extratos padronizados de <i>H. perforatum</i> L.	56
Quadro 18. Estudos randomizados duplo-cego versus pacientes tratados com antidepressivos tricíclico e IRSS.	57
Quadro 19. Interações medicamentosas entre preparações contendo <i>H. perforatum</i> L. com outros fármacos administrados concomitantemente	63
Quadro 20: Revisão dos estudos clínicos com extrato de <i>P. methysticum</i> F.	70
Quadro 21. Interações medicamentosas <i>P. methysticum</i> F.	73
Quadro 22: Estudos clínicos randomizados e duplo-cego com <i>C. racemosa</i> L.	79
Quadro 23. Estudos clínicos randomizados, duplo-cego versus placebo de valeriana durante o sono.	85

ABREVIATURAS

ABIFITO - Associação Brasileira da Indústria de Fitoterápicos

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

CBM – Compêndio de bulas de medicamentos

CFM – Conselho Federal de Medicina

CIPLAN – Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação

CNMAF – Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica

DEF – Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

DOU – Diário Oficial da União

DSHEA – Dietary Supplement Health and Education Act

DTG – Dicionário Terapêutico Guanabara

ESCOP – European Scientific Cooperative on Phytotherapy

FDA – Food and Drugs Administration

GGIMP – Gerência Geral de Inspeção

GINVE – Gerência de Investigação

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

USP – Universidade de São Paulo

VM – Vade Mécum

RESUMO

Os objetivos deste trabalho foram: fazer um levantamento das dez espécies vegetais que compõem o maior número de apresentações farmacêuticas de fitoterápicos simples registradas na ANVISA; realizar o diagnóstico da oferta e da qualidade das informações contidas nas bulas das apresentações contendo as cinco espécies vegetais mais utilizadas; e definir as informações técnicas que devem estar contidas na bula de especialidades farmacêuticas que contenham como ingredientes ativos unicamente extratos preparados a partir destas espécies. O levantamento das dez espécies vegetais abrangeu o período de 01/01/1998 a 30/06/2003 e foi realizado através de consulta ao OPTLINE (www.i-helps.com). Os medicamentos fitoterápicos representam 7,76% (1888) das apresentações de registro de medicamentos no Brasil, sendo 1311 (5,38 %) apresentações de medicamentos fitoterápicos simples. Cinquenta e oito espécies vegetais constituíam os registros de medicamentos fitoterápicos simples, sendo as dez com maior número de apresentações *Ginkgo biloba* L.: 302 (23,04%); *Hypericum perforatum* L.: 126 (9,61%); *Piper methysticum* F.: 87 (6,64%); *Cimicifuga racemosa* Nutt.: 79 (6,03%); *Valeriana officinalis* L.: 76 (5,80%); *Vitis vinifera* L.: 69 (5,26%); *Echinacea purpurea* L.: 58 (4,42%); *Aesculus hippocastanum* L.: 53 (4,04%); *Panax ginseng* C. A Mayer: 48 (3,66%) e *Cynara scolymus* L.: 31 (2,36%). O diagnóstico da oferta e da qualidade das informações contidas nos textos das bulas foi realizado comparando-se estas informações com aquelas apresentadas na base de dados Medline (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov) dos últimos 5 anos e em obras bibliográficas de referência aceitas pela ANVISA, além de outras, clássicas na área de farmacognosia e fitoterapia. Foram avaliadas vinte e oito bulas. As informações de todas as bulas apresentavam incompatibilidades com as informações da literatura consultada. Os problemas mais freqüentemente encontrados foram relativos à sinonímia popular, eficácia, via de administração, contra-indicações, uso em idosos, crianças e grupos de risco, reações adversas e interações medicamentosas. Para cada uma das cinco espécies mais citadas, as informações científicas e técnicas compiladas foram organizadas como uma proposta de bula para o Profissional de Saúde a ser incluída no Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM), conforme previsto na Resolução-RDC nº 140/03, o qual consiste em um conjunto de bulas de medicamentos comercializados, editado pelo órgão regulador e com conteúdo da bula para o paciente e da bula para o profissional de saúde.

Palavras-chave: bulas, fitoterápicos, legislação, informação sobre medicamentos.

ABSTRACT

Evaluation of the information quality from the labels of the main phytomedicines registered in Brazil

The aim of this study was: to conduct a survey of which are the vegetal species that comprise the biggest number of pharmaceutical specialties registered as single phytomedicine in the ANVISA; to make the diagnosis of the offers and quality of the label information of the pharmaceutical specialties containing the five most used vegetal species; to search and propose technical information that must constitute the content of the labeling of phytomedicines which contain as active ingredients only extracts obtained from these species. The survey enclosed the period of Jan. 1st., 1998 to Jun, 6th., 2003 and was done through consultation to the OPTLINE (www.i-helps.com). The phytomedicines comprise 7.76 % (1888) of the pharmaceutical specialties registered in Brazil, being 1311 of them (5.38 %) prepared with only one vegetal specie as active ingredient (single phytomedicine). Fifty and eight vegetal were found to constitute single herbal medicines. The 10 first ones are *Ginkgo biloba* L. with 302 (23.04 %) specialties, *Hypericum perforatum* L. with 126 (9.61 %) specialties, *Piper methysticum* F. with 87 (6.64 %) specialties, *Cimicífuga racemosa* Nutt with 79 (6.03 %) specialties, *Valeriana officinalis* L. with 76 (5.80 %) specialties, *Vitis vinifera* L. with 69 (5.26 %) specialties, *Echinacea purpurea* L. with 58 (4.42 %) specialties, *Aesculus hippocastanum* L. with 53 (4.04 %) specialties, *Panax ginseng* C. Mayer with 48 (3.66 %) specialties and *Cynara scolymus* L. with 31 (2.36 %) specialties. The diagnosis of offers and of the quality of the information presented in the texts of the labeling was done by comparing these information with those presented in the database Medline (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov) during last 5 years and those presented in the classical references on Pharmacognosy and Phytotherapy which are accepted by ANVISA. Twenty eight labeling were evaluated. All labeling showed deviation from the information find in the scientific literature revised. The problems more frequently found were related to the popular name, clinical efficacy data, mode of administration, contraindications, adverse reactions, drugs interactions and use in elderly, children and groups of risk. For each one of the five more cited species, the scientific information was organized as a proposal of labeling for the Professional of Health to be enclosed in the Compendium of Labeling of Drugs (CBM) according to the Resolution-RDC n° 140/03, which consists of a set of commercialized medicine papal briefs, edited for the regulating agency and with content of the labeling for the patient and the labeling for the health Professional.

Keywords: Herbal medicine labeling, legislation, phytomedicines, drug information.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de espécies vegetais com o propósito da cura de diversos tipos de doenças é muito antiga. O homem, pela própria necessidade e carência de outras fontes, sempre buscou na natureza a solução de seus males. O processo de evolução da “arte da cura” se deu de forma empírica, em processos de descobertas por tentativas, erros e acertos (MORS, 1982). Neste processo, os povos primitivos propiciaram a identificação de espécies e de gêneros vegetais bem como das partes dos vegetais que se adequaram ao uso medicinal (LÉVI-STRAUSS, 1989).

A partir da década de 70, com o movimento de retorno à natureza, iniciou-se a expansão da difusão dos benefícios dos produtos à base de espécies vegetais. Em 12 de setembro de 1978 ocorreu na cidade de Alma-Ata, na antiga URSS, a Conferência de Alma Ata que expressou a necessidade de uma ação de todos os governos, profissionais de saúde e do desenvolvimento da comunidade mundial para promover a saúde de todos os povos do mundo. Esta conferência foi um dos mais expressivos incentivos à valorização das terapias tradicionais, dentre elas a Fitoterapia, como parte do plano de ação da Organização Mundial da Saúde (OMS) com objetivo “Saúde para todos no ano 2000” (OMS, 1978).

A partir de então, a OMS definiu planta medicinal como *“qualquer planta que em sua composição contenha uma ou mais substâncias que podem ser utilizada com finalidade terapêutica ou que sejam precursores para a semi-síntese químico-farmacêutica”*. E passou a incluir em seus programas de saúde a fitoterapia com finalidade profilática, curativa ou paliativa, e esta passou a ser oficialmente reconhecida e recomendada em nível mundial (OMS, 1978).

No Brasil, este tema vinha sendo discutido ao longo dos anos, mas somente em 1988 a Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN), através da Resolução CIPLAN n. 08 de 8 de março de 1988, considerou a Fitoterapia como prática terapêutica milenar, que incluía o aproveitamento da flora brasileira como a possibilidade de baratear custos para os cofres públicos. Esta Resolução insere a Fitoterapia nas Unidades Assistenciais Médicas Públicas criando procedimentos e rotinas para a prática da Fitoterapia nas unidades de saúde sob a supervisão de médicos, desde que estes possuíssem título de especialista em fitoterapia e comprovação de prática clínica, ou que tivessem concluído curso com carga horária mínima de 400 horas, ou ainda, comprovante de prática médica em fitoterapia. Os demais profissionais de saúde só poderiam exercer a prática da fitoterapia supervisionados por médicos e nos limites e possibilidades estabelecidas pelo médico responsável. (CIPLAN, 1988).

O Parecer n. 06 de 8 de março de 1991, do Conselho Federal de Medicina (CFM), passa a reconhecer a fitoterapia como forma alternativa de terapia, estimulada pelos organismos sanitários nacionais e que poderia ser útil no desenvolvimento da farmacopéia nacional. Além disso, fazia a ressalva que a Resolução CIPLAN n° 08/88 vinculava esta prática à supervisão médica que era responsável, em última análise, pelo limite de sua aplicação, para enfatizar o reconhecimento pelo Ministério da Saúde (CFM, 1991).

No ano seguinte, o CFM reconhece dentre outras considerações, através do Parecer n. 04 de 14 de janeiro de 1992, a existência da fitoterapia como método terapêutico, devendo ser prescrito por médicos ou técnicos habilitados após elaboração de diagnóstico e avaliação da indicação de técnicas convencionais. Por se tratarem de procedimentos terapêuticos deveriam ter a rigorosa supervisão do Estado por meio do seu Órgão competente, a Divisão de Vigilância Sanitária (CFM, 1992).

A OMS, em 1993, instituiu a Política de uso racional de medicamentos, que propôs que o medicamento prescrito fosse apropriado, disponível com preço acessível e adequadamente distribuído, dispensado, eficaz, seguro e utilizado na dose e posologia indicadas (WHO, 1993; ARIAS, 1999). Também publicou a obra "*Guidelines For Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*" com o objetivo de padronizar a avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. Em 1998 publicou a obra "*Quality Control Methods for Medical plant materials*" com o objetivo de implementar e padronizar métodos de controle de qualidade para fitoterápicos (WHO, 1993; OMS 1998).

Em 2001, o Ministério da Saúde com o propósito de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade para promover o uso racional das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos, formulou a Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (BRASIL, 2001).

Em 2003, no período de 15 a 18/09 foi realizada em Brasília a 1° Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (CNMAF). Na CNMAF foram aprovadas cerca de setecentas propostas, sendo quarenta e duas referentes a fitoterápicos, destacando-se entre elas:

- agilizar a revisão da Farmacopéia Brasileira, incluindo e ampliando em relação a produtos fitoterápicos, levando em consideração o caráter regional;
- apoiar e incentivar o financiamento de pesquisas e desenvolvimento da prática do cultivo orgânico de plantas medicinais e a implantação de serviços que utilizem fitoterápicos na rede pública com o apoio dos governos estadual e federal;

- definir uma política Nacional de Fitoterápicos com incentivo e viabilização da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de plantas medicinais e fitoterápicos.
- elaborar os Manuais de Normas técnicas de cultivo agroecológico, extrativismo sustentável e beneficiamento de plantas medicinais, orientação para uso sustentável de plantas medicinais, boas práticas de fabricação de manipulação, dispensação e conseqüentemente a inclusão de roteiro de inspeção das ervanarias.

1.1. Definição de Fitoterapia e Medicamentos Fitoterápicos

De acordo com a OMS, a fitoterapia constitui uma prática que provém do povo e é bem aceita por este. É fato reconhecido oficialmente que a fitoterapia, entendida como o uso de plantas medicinais e tratamento de saúde, é parte importante da cultura de cada localidade (OMS, 1978). Etimologicamente fitoterapia é a terapêutica com plantas, e se define como ciência que estuda a utilização dos produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, para prevenir, atenuar ou curar estados patológicos (FOLCARA et al., 2003).

Cañigueral (2003) definiu fitoterapia como ciência que estuda a utilização dos produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, para prevenir, atenuar ou curar estados patológicos (CAÑIGUERAL, 2003).

Segundo Rates & Sales (2003), fitoterapia é a abordagem terapêutica que emprega plantas medicinais e/ou fitoterápicos como recursos na prevenção e tratamento de doenças ou para modificar sistemas fisiológicos. Quando aplicada com base em evidências científicas, segue os mesmos preceitos básicos da alopatia, contemplando o paradigma fundamental da farmacologia: interação molecular fármaco-sítio biológico e efeito dose dependente. Quando aplicada com base na utilização tradicional ou empirismo, pode ser classificada como medicina alternativa ou complementar.

Plantas medicinais são todas aquelas, silvestres ou cultivadas, que são utilizadas:

- diretamente como recurso para prevenir, aliviar, curar ou modificar um processo fisiológico normal ou patológico (ARIAS, 1999).
- como fonte de fármacos ou seus precursores (ARIAS, 1999).
- como matéria-prima para elaboração de fitoterápicos (RATES, 2001)

Fitoterápico é um medicamento e como tal está submetido aos preceitos éticos enunciados pela Organização Mundial da Saúde e aos requisitos legais definidos pela legislação (WHO, 1993; RATES, 2001).

Em 1991, a OMS definiu como Fitoterápicos os produtos medicinais acabados e etiquetados, cujos ingredientes formados por partes aéreas ou subterrâneas de plantas, ou material vegetal, ou combinações destes, em estado bruto ou em formas de preparações vegetais, também podem conter excipientes além dos ingredientes ativos. São medicamentos formulados a partir de plantas medicinais e podem representar uma alternativa terapêutica à sociedade. A produção, o controle de qualidade e a comercialização de fitoterápicos devem ser rigorosamente controlados para que se evite a banalização de seu uso (BENDAZZOLI, 2000).

A primeira definição legal no Brasil para produto Fitoterápico foi apresentada na redação da Portaria SNDMF nº 22 de 30 de outubro de 1967, onde Fitoterápico foi definido como “*a preparação obtida de droga de origem vegetal*” (BRASIL, 1967).

Em 1994, após vários questionamentos de setores da sociedade, surge no Brasil a Consulta Pública da Portaria n. 123 de 19 de outubro de 1994 que apresenta uma definição mais completa para Produto Fitoterápico como “*todo medicamento manufaturado obtido exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, com a finalidade de interagir com meios biológicos, a fim de diagnosticar, suprimir, reduzir ou prevenir estados e manifestações patológicas, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade; é o produto final acabado, embalado e rotulado*” (BRASIL, 1994). Mas, somente em 1995, para instituir e normatizar o registro de produtos fitoterápicos, foi revogada a Portaria SNDMF nº 22 /67 e passa a vigorar o texto da Consulta Pública de 1994 com algumas alterações através da Portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995, dando a seguinte definição para produto fitoterápico “*é todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnósticos, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade: é o produto final acabado, embalado e rotulado*” (BRASIL, 1995).

Em 2000, a Portaria n. 6/95 foi revogada e a definição legal vigente para produtos Fitoterápicos passa a ser a descrita pela Resolução-RDC n. 17 de 24 de fevereiro de 2000, como “*medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática,*

curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substância ativa isolada, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (BRASIL, 2000).

A definição de fitoterápicos dada pela Resolução-RDC n. 17/00, em seu texto original cometeu o erro de interpretação, pois onde se lia “*medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais...*” poderia ser interpretado que na composição do medicamento não poderiam constar excipientes. Desta forma em 2004, esta resolução foi revogada e passou a vigorar a definição dada pela Resolução-RDC n. 48 de 16 de março de 2004, como “*medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como ela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (BRASIL, 2004).*

1.2. Mercado de Fitoterápicos

De acordo com a OMS, 3,3 bilhões de pessoas usam plantas medicinais regularmente, e o mercado mundial de fitoterápicos baseado na tradicionalidade de uso está estimado em US\$ 60 milhões (OMS, 2002). O mercado mundial de fitoterápicos de venda livre está estimado em US\$ 22 bilhões (YUNES et al, 2001).

Na Europa houve um aumento no mercado de fitoterápicos de US\$ 1,098 milhão (1995) para US\$ 1,375 milhão (2001). Na Alemanha, os fitoterápicos constituem uma parte importante do mercado farmacêutico e, de acordo com o estudo do Instituto de Medicina e Estatística (IMS) apresentado durante o Simpósio da ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) em Bruxelas, em outubro de 1990, este equivale a US\$ 1,7 milhão, o que corresponde a 10% do mercado farmacêutico total da Alemanha. A Alemanha é o maior mercado de fitoterápicos e representa 10% do mercado farmacêutico de medicamentos fitoterápicos mundial (ANÔNIMO, 2004).

Nos EUA, nos últimos anos ocorreu uma expansão do mercado de medicamentos fitoterápicos (BLUMENTHAL et al., 2000). Em 1996, o gasto estimado com a produção de

medicamentos fitoterápicos (cápsulas, comprimidos e extratos) foi de US\$ 2 bilhões (SARDESAI, 2002).

No estudo realizado no mercado norte americano, pela OMS, foi observado um aumento de 101% na comercialização de fitoterápicos em 1998 com relação a 1997, sendo que quatro espécies vegetais apresentaram um aumento mais significativo em relação às demais (TABELA 1).

TABELA 1. Consumo de fitoterápicos no mercado norte americano, de acordo com estudos da OMS.

Espécie	US\$ milhões		% de aumento
	1997	1998	
<i>Panax ginseng</i> C. A. Mayer	76	96	26
<i>Echinacea purpurea</i> L.	33	64	96
<i>Hypericum perforatum</i> L	1	103	102
<i>Ginkgo biloba</i> L	52	126	143
Outras	64	118	85
Total	292	587	101

FONTE: OMS, 2002

Já em 1999 a receita bruta do movimento de venda excedeu a US\$ 3,5 bilhões. Um terço dos medicamentos de uso convencional aprovado pelo Food and Drug Administration - FDA são derivados de plantas (SARDESAI, 2002). Dados mostram aumentos na venda de *Valeriana officinalis* L. (valeriana) (+70,5%), entre 1999 e 2000 (BLUMENTHAL, 2001).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde-OMS, atualmente, cerca de 80% da população consome produtos de origem natural. O mercado internacional está em crescimento, movimentando cerca de US\$ 50 bilhões (ANÔNIMO, 2004).

Conforme a Associação Brasileira da Indústria de Fitoterápicos - ABIFITO, o setor representa 5,5% do mercado de princípios ativos. Segundo pesquisas da USP, no território nacional existem cerca de 200 fabricantes destes medicamentos. O mercado estima um crescimento de 6% ao ano, até 2010, com lucros anuais em torno de US\$1 bilhão (ANÔNIMO, 2004).

1.3. Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos no Mundo

As atividades governamentais destinadas a garantir a qualidade dos medicamentos e a assegurar o seu uso seguro e eficaz são de responsabilidade da Vigilância Sanitária de Medicamentos (COSTA, 1999). A regulamentação e o registro de medicamentos fitoterápicos variam de um país para outro. Em alguns países, a política regulatória dos medicamentos fitoterápicos está bem definida, enquanto que em outros os fitoterápicos são considerados como alimentos e/ou suplementos nutricionais, comercializados e utilizados como tal (OMS, 1998, PETER, 2002).

Um dos maiores avanços em relação à legislação de medicamentos foi observada na União Européia (Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Irlanda, Itália, Portugal, Reino Unido e Suécia), onde as diretrizes vigentes exigem que a comercialização seja aprovada previamente em vários países, utilizando como critério de aprovação a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos. Cada país possui sua legislação, mas todos seguem a Diretiva do Conselho 65/66/EEC (MARQUES e PETROVICK, 2003).

O avanço na legislação referente a fitoterápicos tem sido maior na Alemanha do que nos demais países da Comunidade Européia, fato este que ficou visível a partir de 1978 quando foi instituída a Comissão E, a qual, por sua vez, publicou ao longo dos anos mais de 320 monografias contendo informações sobre a qualidade e a segurança das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Devido a esta política de regulamentação de fitoterápicos na Alemanha, cerca de 50% dos produtos fitoterápicos são vendidos sob prescrição médica (KLEPSEK e KLEPSEK, 1999).

Desde 1992, de acordo com o parecer do Tribunal Europeu de Justiça, os fitoterápicos são considerados como medicamentos. O Instituto Federal de Medicamentos e Dispositivos Médicos (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM) desde 1994 é responsável pela avaliação e comprovação de qualidade, inocuidade e eficácia dos medicamentos que se submetem ao pedido de registro. Os critérios para obtenção do registro estão descritos nas diretrizes europeias como Farmacopéia Européia, Orientação sobre Qualidade dos Medicamentos Fitoterápicos e na seção 26 da Lei de Medicamentos (Arzneimittel Prüfrichtlinien) (OMS, 1998).

Na França, os fitoterápicos são definidos como medicamentos cujos componentes ativos são exclusivos de plantas e/ou extratos de plantas. Para que estes sejam comercializados, é necessário seguir as diretrizes do Ministério da Saúde, obedecendo aos critérios fármaco-toxicológicos e clínicos necessários para comprovar a eficácia e

terapêutica. Há uma lista oficial de 174 medicamentos fitoterápicos que podem ser registrados com indicações terapêuticas aprovadas e com relatos de recomendações toxicológicas e regras de rotulagem e envase (OMS, 1998).

Em 1993, a Comissão Kessler do FDA discutiu os riscos relacionados aos fitoterápicos e propôs mudanças relacionadas à segurança e eficácia destes produtos. Desta forma, em 1994, foi instituída a *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), que classificou os fitoterápicos juntamente com os suplementos nutricionais (LEWIS, 2001). São considerados suplementos nutricionais os que não são considerados alimentos convencionais e que produzem benefício à saúde relacionada com a carência nutricional básica, tais como as vitaminas e minerais (OMS, 1998). As mudanças propostas pela Comissão Kessler não foram positivas, uma vez que os suplementos nutricionais são registrados sem informação ou declaração de eficácia terapêutica nas rotulagens e só são retirados do mercado quando comprovada a toxicidade dos mesmos (MARQUES e PETROVICK, 2003).

No Canadá, os fitoterápicos são regulamentados como medicamentos e sua aprovação e rotulagem devem seguir a Lei de Alimentos e Medicamentos. Antes da aprovação final do registro do medicamento fitoterápico, sua composição e rotulagem são analisadas minuciosamente. Há uma carta publicada desde 1987 pela Divisão de Proteção Sanitária Canadense com as plantas consideradas perigosas e que requerem considerações diferenciadas na sua comercialização e rotulagem. Os fitoterápicos são reconhecidos como tal, somente se houver comprovação científica de sua qualidade, eficácia e inocuidade. Para facilitar o registro, estes medicamentos devem estar de acordo com Monografias de Referência. Podem ser classificados em dois grupos principais: plantas medicinais que constam em farmacopéias e obras de referência farmacológica com suas propriedades, doses, indicações e contra-indicações estabelecidas resultando em medicamentos fitoterápicos prescritos e não prescritos e plantas medicinais que não são usualmente relatadas em bibliografias científicas e são conhecidas pelo seu uso tradicional e popular (OMS, 1998).

2. LEGISLAÇÃO VIGENTE NO BRASIL

No Brasil, o registro e a fiscalização de medicamento existem desde a época do Brasil Colônia, mas a estruturação deu-se na década de 70, quando, dentro do organograma departamental do Ministério da Saúde, foi criada a Vigilância Sanitária (COSTA, 1999).

É função do Governo Federal, dentre outras funções estabelecidas na constituição, regular, normatizar, controlar e fiscalizar os produtos sujeitos a vigilância sanitária. Esta competência do Estado é exercida pelo Ministério da Saúde. Atualmente tem-se como órgão regulador e fiscalizador na área de Vigilância Sanitária a Autarquia do Ministério da Saúde (figura 1) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como instituição, conforme redação do artigo 6º da Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999, a Agência tem por finalidade promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras (BRASIL, 1999).

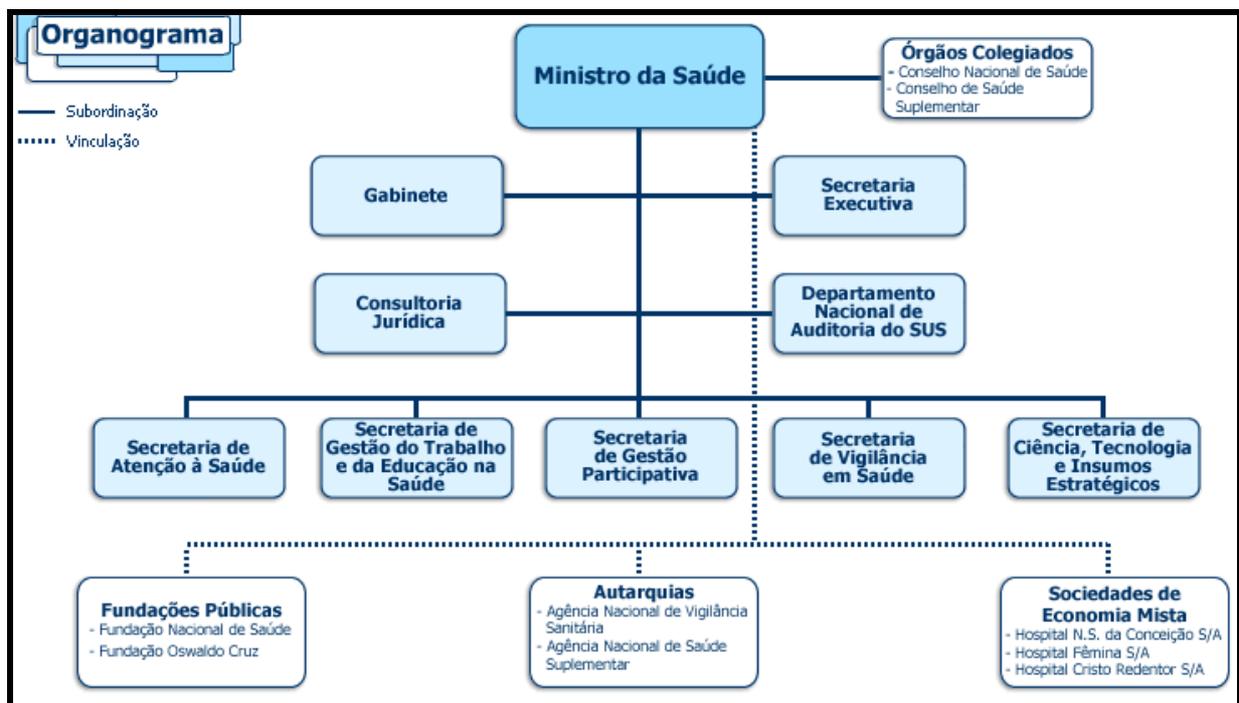


Figura 1. Organograma do Ministério da Saúde.

Ao longo dos últimos anos, a legislação brasileira referente a produtos fitoterápicos vem sendo revisada e várias propostas foram elaboradas. Desde 1967, tem sido observado que há um interesse na regulamentação de produtos fitoterápicos. Prova disto, é a publicação da Portaria SNDMF nº 22 de 30 de outubro de 1967, que para a época foi de grande valor técnico, embora pouco conhecida e aplicada, fazia exigências farmacológicas e terapêuticas (MARQUES e PETROVICK, 2003).

A Portaria SNDMF n. 22/67 foi revogada pela Portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995. Com esta nova norma, esperava-se que todos os pontos não abordados pelas normas anteriores fossem regulados e que o mercado brasileiro definisse legalmente o rumo destes produtos. A grande maioria dos produtos que já se encontravam no mercado não atenderia à nova norma e, por questões mercadológicas, as indústrias nacionais procuraram nas propostas internacionais de flexibilização das legislações sanitárias de controle de medicamentos suporte para uma alteração da legislação brasileira. A OMS começou a emitir recomendações quanto a critérios legislativos de avaliação farmacêutica de medicamentos à base de plantas medicinais, e para comprovar a inocuidade e eficácia de produtos, contemplou o conceito de *tradicionalidade de uso*. Com isso, a comercialização de medicamentos fitoterápicos foi flexibilizada pelos diversos interesses dos segmentos envolvidos (MARQUES e PETROVICK, 2003).

Em 2000, foi publicada a Resolução - RDC n. 17 de 24 de fevereiro de 2000, revogando a Portaria nº 6/95. Esta nova norma classificou os medicamentos fitoterápicos em três categorias (novo, tradicional e similar), incluiu uma listagem de 13 plantas tradicionais e criou um sistema de pontuação por grupo para obtenção do registro (BRASIL, 2000).

Em 2004, foi publicada a Resolução - RDC n. 48 de 16 de março de 2004, revogando a Resolução-RDC n. 17/00. Esta nova resolução aprova o regulamento técnico para atualizar a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2004a).

Além da Resolução - RDC n. 48 de 16 de março de 2004, foram publicadas a Resolução - RE nº 88, de 16 de março de 2004 que publica a Lista de Referência bibliográfica para avaliação de segurança e eficácia de Fitoterápicos (BRASIL, 2004b), a Resolução - RE nº 89, de 16 de março de 2004 que publica a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos (BRASIL, 2004c), a Resolução - RE nº 90, de 16 de março de 2004 com o Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de Fitoterápicos (BRASIL, 2004d) e a Resolução - RE nº 91, de 16 de março de 2004 com o Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de Fitoterápicos (BRASIL, 2004e).

Todo medicamento, para que seja comercializado, necessita ser aprovado e autorizado pela à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta autorização, de acordo com o 3º artigo da Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, consiste no registro do produto.

Lei nº 6.360/76

“Art.3º inciso X - Registro: inscrição, em livro próprio após despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”.

De acordo com o artigo 16, inciso II, da Lei n. 6.360/76, combinado com o artigo 18, inciso I, do Decreto n. 79.094/77, todo produto será reconhecido como *seguro e eficaz para o uso a que se propõe desde que haja comprovação científica e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias* (BRASIL, 1976).

Desta forma, fica bem claro que registro é um ato privativo do órgão competente destinado a analisar e avaliar documentos comprobatórios que comprovem o direito de fabricação do produto pela empresa requerente (SILVA, 2002).

Além da Lei n. 6360/76, o Governo Federal através do então Ministro da Saúde publicou em 1998 a Portaria n. 3.916 de 30 de outubro de 1998, que estabelecem as diretrizes básicas da Política Nacional de Medicamentos com o seguinte teor na apresentação (DIAS, 2002):

“Aprovada pela Comissão Intergestores e pelo Conselho Nacional de Saúde, a Política Nacional de Medicamentos tem como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”.

Os medicamentos fabricados no País, ou mesmo os importados, após obtenção do registro do produto necessitam, segundo a legislação vigente, conter informações em forma de bulas dentro de suas embalagens. Entende-se por bula “o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientativas que são disponibilizadas aos profissionais de saúde e usuários para o uso racional de medicamentos” (ANVISA, 2002).

O roteiro para texto de bula foi introduzido inicialmente pela Portaria SNVS nº 65, de 28 de dezembro de 1984 (BRASIL, 1984), e ficou em vigor até março de 1997, quando foi substituída pela Portaria SVS nº 110 de 10 de março de 1997 (BRASIL, 1997), a qual esteve vigente até a atual publicação da Resolução-RDC nº 140 de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003).

As informações contidas nos textos de bulas são consideradas fundamentais e devem orientar adequadamente o paciente e o profissional de saúde em prol do uso racional de medicamento, segundo a Resolução - RDC nº 140/03. Além disso, os textos de bulas de medicamentos no mercado devem ser reavaliados, respeitando a heterogeneidade das informações para pacientes e profissionais de saúde. Também institui a publicação anual do Compêndio de bulas de medicamentos (CBM), que consiste em um conjunto de bulas de medicamentos comercializados, editado pelo órgão regulador e com conteúdo da bula para o paciente e da bula para o profissional de saúde (BRASIL, 2003).

3. IDENTIFICAÇÃO, JUSTIFICATIVA E DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA.

As bulas, juntamente com outros veículos promocionais, servem como mecanismo para incrementar as vendas das indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais que comercializam produtos no Brasil. Tal conduta tem sido observada quando se minimizam os efeitos adversos ou as contra-indicações e se aumenta a gama de propriedades, indicações ou efeitos terapêuticos de um determinado produto (BARROS, 1983). As bulas possuem indicações terapêuticas indevidas, omissão ou abrandamento de contra-indicações e omissão de efeitos adversos e interações medicamentosas (KOROLKOVAS, 1995).

Segundo Silva e colaboradores (2000), a bula representa o principal material informativo fornecido aos pacientes na aquisição de medicamentos. Para que as informações contidas nas bulas sejam úteis e cumpram sua finalidade principal, devem ser apresentadas pelo fabricante, de maneira objetiva e atualizada, em consonância com a legislação vigente e o conhecimento técnico-científico atual, e não devem apresentar informações distorcidas aos que receitam e utilizam os medicamentos (GONÇALVES et al., 2002). No entanto, ao longo dos últimos anos, alguns autores relataram problemas nas informações das bulas, ressaltando desta forma, a necessidade de uma reavaliação das informações contidas nestas.

Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul, foi demonstrado que as informações fornecidas pelas indústrias farmacêuticas sobre fitoterápicos não apresentam concordância com as informações obtidas na literatura etnofarmacológica (MENTZ e SCHENKEL, 1989). Em Porto Alegre, foi observado que bulas, prospectos e rótulos que acompanham medicamentos fitoterápicos possuem informações de baixa qualidade (DIAS, 1997).

Em outro estudo, realizado em Porto Alegre-RS em 2002, sobre a presença de frases obrigatórias por lei nas bulas de medicamentos fitoterápicos, bem como informações específicas exigidas pela legislação vigente, foi observado que dos 65 (100%) produtos analisados, 51% não possuíam bula, e que as indicações atribuídas aos produtos eram específicas para cada planta, indicando erroneamente que as propriedades e ações pudessem ser separadas para cada componente da fórmula; 12% das bulas analisadas informavam que os respectivos produtos não causavam reações adversas nem apresentavam contra-indicações, sem justificativa para tal ausência (BELLO et al. 2002).

Em um trabalho realizado por Reolon (2002) foi avaliada a qualidade da informação das bulas de medicamentos fitoterápicos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC) constantes no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF). Neste trabalho pôde-se concluir que a qualidade das informações, principalmente nos itens referentes às contra-

indicações, interações medicamentosas e posologia é inadequada seja pela quantidade insuficiente ou ocorrência de informações incorretas (REOLON, 2002).

Os efeitos adversos dos fitoterápicos não são raros, mas sua freqüência e gravidade são desconhecidas, porque, à exceção do relatório espontâneo dos eventos e dos relatos de casos ocorridos, não há nenhum outro mecanismo para coletá-los e avaliá-los. Os fabricantes, muitas vezes omitem os possíveis efeitos adversos dos medicamentos fitoterápicos contrastando, desta forma, com os fabricantes de medicamentos sintéticos que relatam em estudos farmacológicos os efeitos de seus medicamentos. A familiaridade com a literatura científica atual sobre plantas medicinais é necessária porque o mecanismo regulatório sobre o registro de medicamentos fitoterápicos não protege necessariamente a população de ir ao encontro dos efeitos indesejáveis relatados (BEVILÁCQUA et al., 1985). Muitos estudos científicos sobre fitoterápicos estão sendo publicados, mas a indústria de medicamentos fitoterápicos não tem feito uso destas informações, pois as conclusões relatam efeitos indesejáveis, interações medicamentosas, dentre outros dados não antes relatados (GRANT, 1999).

Segundo Bevilacqua e colaboradores (1985), o uso de fitoterápicos não era considerado como um problema de Saúde Pública. No entanto, passou a ser um problema de Saúde Pública com o advento da produção e do consumo de tais produtos em nível comercial, onde qualquer problema de informações equivocadas na bula atinge o indivíduo. Esse problema se torna mais grave quando se verifica que propagandas pouco criteriosas contrariam frontalmente os princípios estabelecidos na terapêutica, e que a prevalência da utilização de literatura promocional de baixa qualidade é fonte de informação profissional (RATES e SALES, 2003).

A preocupação com os efeitos indesejáveis e o potencial tóxico dos medicamentos é antiga, pois em 1960 o FDA iniciou a coleta de notificações de reações adversas e começou a patrocinar programas de monitorização de reações observadas ao longo dos tratamentos (BARROS, 1992). Entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, 2621 efeitos adversos, incluindo 101 mortes associadas a suplementos nutricionais, foram relatados ao FDA.

Alguns fitoterápicos foram adequadamente estudados, mas a maioria deles é empregada em função de seu uso tradicional para proteger, restaurar ou melhorar a saúde, desta forma não existindo evidências suficientes para responder questões de eficácia e segurança da maioria dos fitoterápicos em uso, para os quais o estabelecimento do uso racional depende de estudos científicos futuros (WHO, 1993).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Colaboração Internacional de Monitorização de Drogas, em Upsalla, Suécia, receberam em 1998 mais de 5000 relatórios de suspeita de reações adversas envolvendo medicamentos fitoterápicos. Alguns destes relatórios são baseados apenas em estudos *in vitro* e estudos em animais. Estudiosos do Reino Unido analisaram as pesquisas científicas sobre os principais medicamentos à base de plantas disponíveis no mercado internacional, como, por exemplo, *Ginkgo biloba* L. (ginkgo), *Hypericum perforatum* L. (erva-de-São-João ou hipérico), *Piper methysticum* F (kava-kava) e *Echinacea purpúrea* L. (equinácea), e chegaram à conclusão de que muitos são eficazes, mas todos podem causar efeitos adversos (LY et al, 2002; SARDESAI, 2002).

A preocupação com o uso indiscriminado de produtos combinados é crescente, pois pode resultar em risco aumentado de interação entre as plantas. Fitoterápicos com efeitos anticoagulantes como ginkgo, ginseng e alho podem aumentar o risco de sangramento em pacientes que utilizam varfarina ou outros inibidores da agregação plaquetária, e a combinação de efedra, guaraná e *Citrus aurantium* pode aumentar o risco de hipertensão, arritmia e acidente vascular cerebral (ANVISA, 2002c).

O potencial tóxico de fitoterápicos não é novo; em vários países onde estes são usados no cotidiano é observado que muitos causam hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pele e em outros tecidos. Também é observado que muitas plantas medicinais utilizadas em medicamentos fitoterápicos produzem substâncias tóxicas (CAPASSO et al, 2000).

Em outubro de 2001 foram registrados 25 casos de hepatotoxicidade na Suíça e Alemanha, sendo seis casos de insuficiência hepática onde uma pessoa morreu, quatro necessitaram de transplante hepático e a sexta ficou em observação para saber se seria necessário um transplante. Muitos dos pacientes que tiveram dano hepático tomaram os extratos acetônicos de kava, e logo foi levantada a suspeita de que seria esta a causa dos danos (ANVISA, 2001). Por isso, em dezembro de 2001, através do Alerta SNVS/ANVISA/Ufarm nº. 14, de 20 de dezembro de 2001, a Unidade de Farmacovigilância / ANVISA alertou quanto às possíveis reações adversas graves associadas ao uso de kava-kava.

No ano seguinte, a Resolução - RE nº 356, de 28 de fevereiro de 2002, tendo como base às várias reações adversas relatadas no ano anterior correlacionadas com medicamentos fitoterápicos à base de cava-cava, promoveu medida de interesse sanitário de apreensão dos produtos que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica", bem como dos que não possuam registro na ANVISA. Para

ênfatizar a esta fiscalização foi publicado o Alerta SNVS/ANVISA/Ufarm n. 5, de 12 de março de 2002 (ANVISA, 2002a; BRASIL, 2002a).

No mesmo dia também foi publicada a Resolução - RE nº 357, de 28 de fevereiro de 2002, ressaltando a fiscalização intensificada dos fitoterápicos à base de *H. perforatum* L. (erva-de-São João ou Hipérico), devido relatos de interações entre os produtos a base de *Hypericum perforatum* L e outros prescritos, tais como: ciclosporina, digoxina, contraceptivos orais, teofilina, varfarina, indinavir entre outros, pois tais interações poderiam levar a uma redução dos efeitos destes fármacos ou, ainda exacerba os efeitos adversos e tóxicos dos mesmos. Para ênfatizar esta fiscalização foi publicado o Alerta SNVS/ANVISA/Ufarm n. 7, de 15 de março de 2002 (MCA, 2000; ANVISA, 2002b; BRASIL, 2002b).

Em 05 de junho de 2002 foi publicado o informe em Farmacovigilância Ufarm/ANVISA n. 6, relatando casos de hepatotoxicidade provocada pelo uso de fitoterápicos. Este informe chamou a atenção para o fato dos consumidores considerarem os fitoterápicos seguros sem considerar os possíveis efeitos danosos ao fígado, e o fato das interações entre fitoterápicos – fitoterápicos, fitoterápicos – medicamentos sintéticos não serem bem descritas na rotulagem dos medicamentos. Além disso, relatou que a erva-de-São João pode potencializar o efeito de fármacos como a ciclosporina, etinilestradiol e digoxina, pois todos utilizam a metabolização hepática: via citocromo P450 (ANVISA, 2002c).

Devido a estes alertas, a classe médica vem alterando a sua visão em relação à utilização de fitoterápicos. A aceitação plena destes medicamentos pela classe médica só ocorrerá quando estes passarem a atender aos critérios de eficácia, segurança e qualidade exigidos para os demais medicamentos, e isto depende de uma política eficaz de uso racional (RATES, 2001).

A inclusão de medicamentos Fitoterápicos na prática da terapêutica deve aumentar a opção dos profissionais de saúde ofertando medicamentos registrados equivalentes e com eficácia comprovada para as mesmas indicações terapêuticas e/ou indicações complementares dos medicamentos já registrados e comercializados. Entretanto, vários trabalhos realizados relatam a falta de qualidade na produção, comercialização e prescrição de alguns medicamentos fitoterápicos (RATES, 2001).

Numa época em que as exigências de segurança, eficácia e qualidade, estabelecidas pela agência reguladora de medicamentos se tornaram mais rígidas, a permanência ou entrada no mercado desses produtos está relacionada com o desenvolvimento de estudos científicos, objetivando o desenvolvimento de informação para a promoção do uso racional de fitoterápicos (SARDESAI, 2002)

4. OBJETIVOS

- Realizar um levantamento das 10 espécies vegetais que apresentam o maior número de apresentações registradas no Brasil como medicamentos fitoterápicos simples até 30 de junho de 2003.
- Realizar um diagnóstico da oferta e da qualidade das informações contidas nos textos das bulas dos medicamentos fitoterápicos simples constituídos por uma das cinco espécies vegetais que apresentam o maior número de apresentações registradas no Brasil como medicamento fitoterápico simples, utilizando, como parâmetro informações técnico-científicas publicadas nos últimos cinco anos e legislação vigente.
- Estabelecer as informações técnicas necessárias que devem estar contidas na bula para o Profissional de Saúde e sugerir a inclusão destas informações no Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM) previsto pela Resolução-RDC nº 140 de 29 de maio de 2003.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Levantamento dos registros de apresentação de medicamentos fitoterápicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Para estabelecer o “ranking” das 10 espécies vegetais que apresentam o maior número de apresentações registradas no Brasil como medicamentos fitoterápicos simples, a pesquisa foi feita através das informações que constavam no site da OPTLINE, (www.i-helps.com), do qual a ANVISA possui assinatura anual. Neste site é possível obter informações sobre Registros/Notificações de Produtos e Autorização de Empresas publicadas no Diário Oficial da União (DOU) desde 1990.

A busca de registro de medicamentos foi feita por:

- Área;
- Assunto de petição;
- Classificação;
- Data de publicação;

As apresentações foram obtidas através dos seguintes critérios de busca:

- Área: Medicamentos
- Assunto de petição:
 - Registro de medicamento fitoterápico tradicional;
 - Registro de medicamento fitoterápico novo;
 - Registro de medicamento fitoterápico similar;
 - Renovação de registro de medicamento fitoterápico novo, e
 - Renovação de registro de medicamento fitoterápico similar.
- Classificação: Fitoterápico simples (uma única espécie vegetal)
- Data de publicação: Período 01/01/1998 até 30/06/2003.

Após conclusão do levantamento, foram selecionadas as 10 espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

5.2. Busca de medicamentos fitoterápicos produzidos com as cinco espécies vegetais líderes de registro de apresentação junto à ANVISA citados em bulários.

Foram compilados os medicamentos fitoterápicos, constituídos por uma única espécie vegetal, que possuíam em sua formulação as cinco espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA citados no DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (Edição 2001/2002 e 2003/2004), Dicionário Terapêutico Guanabara (Edição 2001/2002 e 2003/2004), BR - Vade Mécum (Edição 2001/2002 e 2003/2004). A pesquisa foi realizada da seguinte forma:

- **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF 2001/2002 e 2003/2004)**

1º. Busca na Seção Três (Nomes Químicos), através do nome das espécies vegetais de todas as especialidades farmacêuticas contendo espécies vegetais. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

2º. Consulta a todas as bulas e citações descritas na Seção Cinco (Informação sobre o produto - Bulário), nas quais constava o nome das espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

3º. Seleção de todas as especialidades farmacêuticas, contendo exclusivamente matéria-prima de origem vegetal. Foram consideradas espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

- **Dicionário Terapêutico Guanabara (Edição 2001/2002 e 2003/2004)**

1º. Busca na Seção "Índice de Fármacos por Nomes Genéricos", através do nome das espécies vegetais, de todas as especialidades farmacêuticas contendo espécies vegetais. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

2º. Busca na Seção "Índice de Fármacos por nomes comerciais", através do nome comercial obtido no banco de Dados OPTLINE, de todas as especialidades farmacêuticas contendo espécies vegetais. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

3º. Seleção de todas as especialidades farmacêuticas contendo exclusivamente matéria-prima de origem vegetal como componente ativo. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

- **BR - Vade Mécum (Edição 2001/2002 e 2003/2004)**

1º. Busca na Seção IV, "Índice de Drogas e Produtos Relacionados - IDPR", através do nome das espécies vegetais, de todas as especialidades farmacêuticas contendo espécies vegetais. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA.

2º. Busca na Seção I, "Índice Alfabético de Produtos", através do nome comercial obtido no banco de Dados OPTLINE, de todas as especialidades farmacêuticas contendo espécies vegetais. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA

3º. Seleção de todas as especialidades farmacêuticas contendo exclusivamente matéria-prima de origem vegetal como princípio-ativo. Foram consideradas as espécies vegetais líderes de registro de apresentação na ANVISA

5.3. Seleção das bulas

As bulas avaliadas foram obtidas no DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (Edição 2001/2002 e 2003/2004), DTG - Dicionário Terapêutico Guanabara (Edição 2001/2002 e 2003/2004), VM - BR - Vade Mécum (Edição 2001/2002 e 2003/2004), e as que não se encontravam disponíveis nos bulários foram obtidas no comércio varejista ou juntamente com o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) das empresas detentoras do registro.

5.4. Verificação da qualidade das informações contidas nas bulas dos medicamentos fitoterápicos selecionados.

Embora as bulas, objetivo de pesquisa, tenham sido elaboradas de acordo com a Portaria nº 110/97, as informações avaliadas seguiram a legislação vigente, Resolução - RDC nº 140/03, sendo desta forma avaliadas as seguintes informações:

1. Identificação do medicamento:
 - i. *Nomenclatura oficial botânica*
 - ii. *Sinonímia popular;*
 - iii. *Forma farmacêutica;*
 - iv. *Via de administração;*

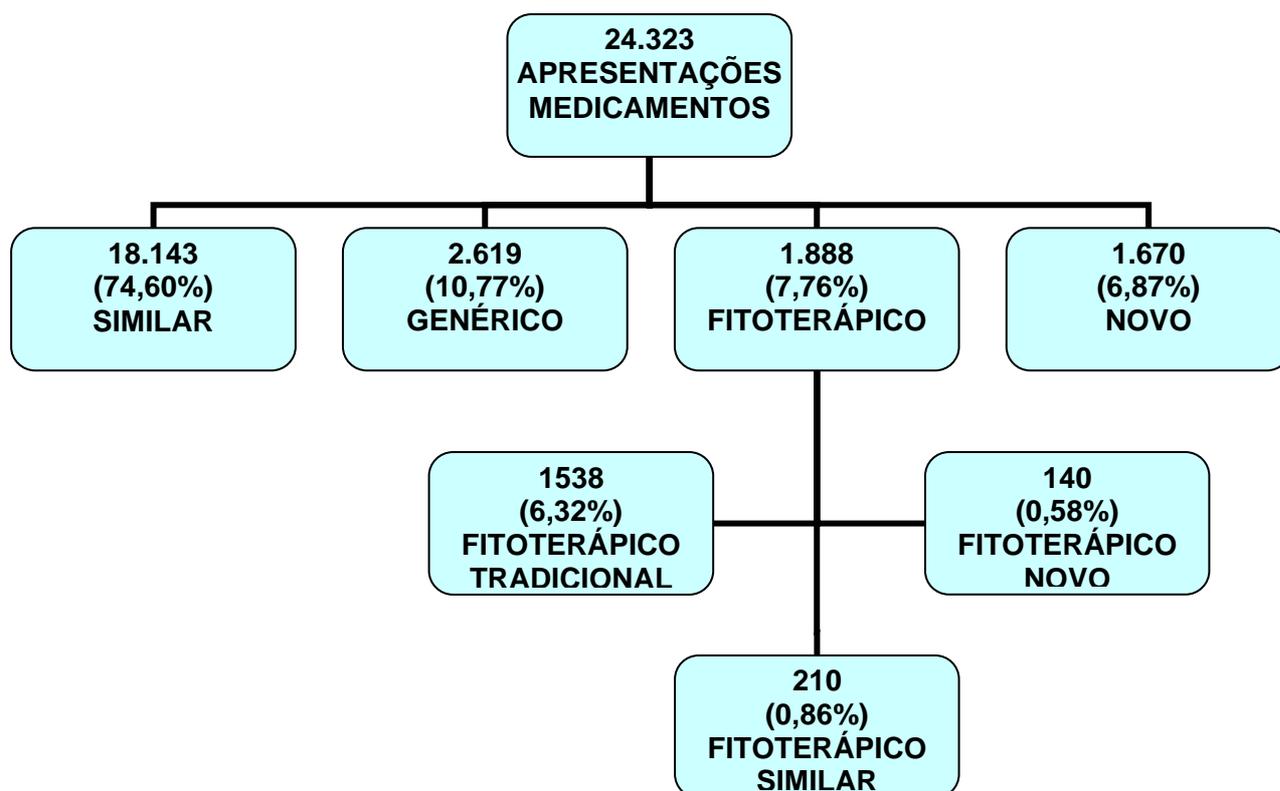
2. Características farmacológicas;
3. Resultados de eficácia;
4. Indicações
5. Contra-indicações;
6. Posologia;
7. Advertências;
8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco;
9. Interações medicamentosas;
10. Reações adversas;
11. Superdose;
12. Dizeres legais.

Foram comparadas as informações das bulas constantes no DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (Edição 2001/2002 e 2003/2004), DTG - Dicionário Terapêutico Guanabara (Edição 2001/2002 e 2003/2004), VM - BR - Vade Mécum (Edição 2001/2002 e 2003/2004), bulas obtidas no comércio varejista e SAC das empresas detentoras do registro dos produtos que continham as espécies vegetais objeto de estudo, com as informações publicadas na forma de artigo científicos e disponibilizadas na base de dados MEDLINE (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov) nos últimos 5 anos, *Martindale – The Complete Drug Reference* (PARFITT, 1999), *Tyler’s Honest Herbal. A sensible guide to the use of herbs and related remedies* (FOSTER e TYLER, 1999), *Rational Phytotherapy – A Physicians’ Guide to Herbal Medicine* (SCHULZ et al, 1998), *The Compleat German Comission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines* (BLUMENTHAL, 1998), *Herbal Medicine - Expanded Comission E Monographs* (BLUMENTHAL, 2000), *Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs* (ESCOP, 1997), WHO monographs on selected medicinal plants (WHO, 1999). Para efeito de pesquisa, as palavras chaves empregadas foram o binômio científico das espécies.

6. RESULTADOS

6.1. Resultado do levantamento quantitativo dos registros de apresentação.

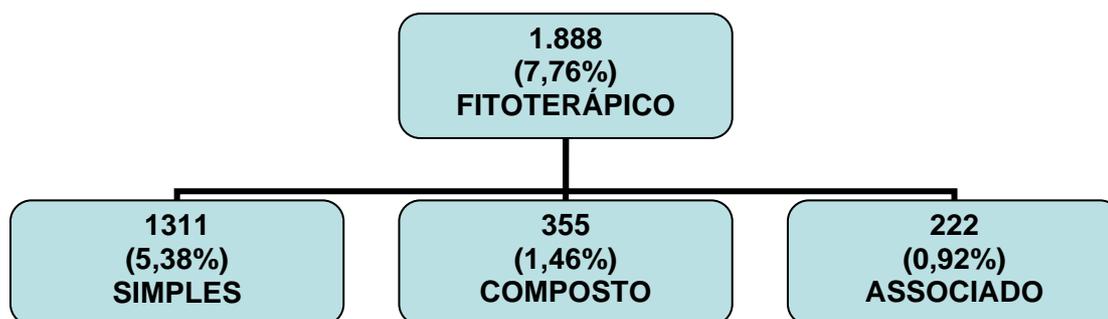
No período de 01/01/1998 a 30/06/2003 (Fluxograma 1) foram registradas 24.323 apresentações de medicamentos, distribuídas entre medicamento similar, genérico, fitoterápicos e novo, conforme Fluxograma 1 (OPTILINE, 2003).



Fluxograma 1. Número de apresentações de medicamentos registradas no período de 01/01/98 a 30/07/03 de acordo com o assunto de petição.

FONTE: OPTILINE, 2003

As 1.888 apresentações registradas de medicamentos fitoterápicos, estão distribuídas entre fitoterápico tradicional, similar e novo, e estes mesmo são classificados (Fluxograma 2) como simples (composto por uma única espécie vegetal), composto (composto por 2 ou mais espécies vegetais) e associado.



Fluxograma 2. Número de apresentações de medicamentos registradas no período de 01/01/98 a 30/07/03 de acordo com a classificação.

FONTE: OPTILINE, 2003

Destas 1.311 apresentações registradas, 929 (70,86%) das apresentações dos registros são referentes a especialidades produzidas com 10 espécies vegetais e 382 (29,14%) das apresentações estão distribuídas entre 45 diferentes espécies (Tabela 2). As 10 espécies vegetais que formam o ranking dos 10 medicamentos fitoterápicos simples que apresentam o maior número de apresentações registradas no Brasil estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Espécies vegetais que compõem o maior número de apresentações de fitoterápicos simples registradas na ANVISA

Espécie vegetal	Nº de apresentações	%
<i>Ginkgo biloba</i> L.	302	23,04
<i>Hypericum perforatum</i> L.	126	9,61
<i>Piper methysticum</i> F.	87	6,64
<i>Cimicífuga racemosa</i> Nutt	79	6,03
<i>Valeriana officinalis</i> L.	76	5,80
<i>Vitis vinifera</i> L.	69	5,26
<i>Echinacea purpurea</i> L.	58	4,42
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	53	4,04
<i>Panax ginseng</i> C. A Mayer	48	3,66
<i>Cynara scolymus</i> L.	31	2,36
TOTAL	1311	100

FONTE: OPTILINE, 2003

Destas 10 espécies vegetais líderes de registro, apenas a *Vitis vinifera* L. não consta na lista de registro simplificado de fitoterápico publicada na Resolução-RE nº 89/04. As demais espécies vegetais que compõem 29,14% das apresentações de fitoterápicos simples registrados na ANVISA encontram-se listadas abaixo.

- *Paullinia cupana* H.B.K (29)*
- *Cassia senna* L (27)
- *Serenoa repens* (W. Bartram) Small (26)*
- *Centella asiatica* L. (26)*
- *Tanacetum parthenium* L.Schultz Bip (24) *
- *Vitex agnus castus* L. (22)
- *Plantago psyllium* L (20)
- *Rhamnus purshiana* D. C. (18)*
- *Harpagophytum procumbens* D.C (18)
- *Uncaria tomentosa* (Wild) DC (16)
- *Cassia angustifolia* Vahl (14)
- *Peumus boldus* Mol. (12)*
- *Fucus vesiculosus* L (10)
- *Maytenus ilicifolia* Mart (7)*
- *Arnica montana* L. (7)*
- *Allium sativum* L. (7)*
- *Arctostaphylos uva-ursis* (7)*
- *Urtica dioica* L. (6)
- *Schinus terebinthifolius* (6)
- *Melilotus officinalis* (6)*
- *Equisetum arvense* L. (6)
- *Vaccinium myrtillus* L. (5)
- *Trifolium pratense* L. (5)
- *Plantago ovata* Husk (5)
- *Curcuma longa* L (4)
- *Silybum marianum* L (3)
- *Salix alba* L. (3)*
- *Oenothera biennis* L. (3)
- *Mentha crispa* L. (3)
- *Matricaria chamomila* (3)
- *Carduus marianus* N (3)
- *Zingiber officinalis* (2)*
- *Senna alexandrina* Mill (2)*
- *Ruscus aculeans* (2)
- *Rheum palmatum* L. (2)
- *Passiflora incarnata* L. (2)*
- *Eucalyptus globulus* Labill. (2)*
- *Baccaris trimera* (2)
- *Aloe vera* L. (2)*
- *Ricinus comunis* (1)
- *Pfaffia paniculata* (Mart) O (1)
- *Orthosiphon stamineus* Benth (1)
- *Nasturtium officinale* R. Br. (1)
- *Matricaria recutita* L. (1)*
- *Malva sylvestris* L. (1).

* constam na lista de registro simplificado da resolução-RE nº 89/04

6.2. Especialidades farmacêuticas selecionadas no Dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF), Dicionário Terapêutico Guanabara (DTG), Vade Mécum (VM).

Foram compilados os medicamentos fitoterápicos, constituídos por uma única espécie vegetal (fitoterápico simples), que continham na sua formulação uma dos cinco espécies vegetais líderes de registro de apresentação conforme a lista do item 6.1.

O número de especialidades farmacêuticas encontradas no DEF 2001/2002 e 2003/2004, VM 2001/2002 e 2003/2004 por espécie vegetal está representado no Quadro 1. Não foram encontradas especialidades farmacêuticas no Dicionário Terapêutico Guanabara (DTG).

Quadro 1. Número de especialidades farmacêuticas registradas no Brasil e sem registro em 2004, por espécie vegetal encontrada no DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas e VM - Vade-Mécum.

Especialidades compostas exclusivamente por	DEF		VM	
	2001/2002	2003/2004	2001/2002	2003/2004
<i>G. biloba</i> L.	9	20	10	19
<i>H. perforatum</i> L.	9	14	9 ^(a)	17 ^(a)
<i>P. methysticum</i> F.	2 ^(a)	8 ^(a)	2	8
<i>C. racemosa</i> Nutt.	0	4	0	5
<i>V. officinalis</i> L.	1	8	3 ^(a)	9
Total	21	54	36	69

(a) Uma especialidade farmacêutica sem registro;

Após conclusão da busca, foi verificado se as especialidades farmacêuticas selecionadas estavam registradas na ANVISA/MS. As especialidades farmacêuticas, por espécie vegetal, que não apresentam registro junto à ANVISA/MS encontram-se listadas no Quadro 2.

Quadro 2. Especialidades farmacêuticas selecionadas, por espécie vegetal, que não possuem registro na ANVISA/MS.

Espécie vegetal	Nome comercial	Laboratório	Bulário
<i>Hypericum perforatum</i> L	Hyperico	Viternat	VM
<i>Piper methysticum</i> F.	Calmiton	Hebron	DEF
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Otonal	Biochimico	VM

Tendo em vista que a ANVISA foi criada em 1999 e os sistemas de informação têm sido atualizados à medida que são revalidados os registros dos produtos, o fato de não ter sido encontrado o registro de algumas especialidades farmacêuticas no sistema não significa que os mesmos não sejam registrados.

Todas as irregularidades encontradas, referentes ao registro de produtos e empresa detentora do registro, foram encaminhadas para a GINVE/GGIMP – Gerência de Investigação/Gerência Geral de Inspeção – da ANVISA para que esta investigasse a situação atual e, se fosse o caso, tomasse as medidas legais cabíveis.

Após investigação realizada pela GINVE/GGIMP foi constatado que o registro do produto Calmiton[®] (*P. methysticum* F.) foi cancelado por estar em desacordo com a legislação vigente na Resolução n. 1325 de 26/07/2002 na página 83. Ainda, embora conste no DEF 2003/2004 como empresa detentora do registro o Laboratório Hebron, o cancelamento foi realizado em nome da empresa Bunker. Em relação ao produto Hyperico[®] (*H. perforatum* L.), a empresa detentora do registro, Viternat, informou que o mesmo foi descontinuado em 2002, após publicação da Resolução-RE n° 357 de 28 de fevereiro de 2002, e a mesma aguarda a publicação da caducidade de registro tendo em vista que o registro não foi revalidado. Já a empresa Biochimico, detentora do registro do produto Otonal[®] (*V. officinalis* L.), informou que o registro do mesmo foi cancelado em 2002.

Nos Quadros de 3 a 12 encontram-se listadas, por espécie vegetal, as especialidades farmacêuticas encontradas no DEF e VM que possuem registro junto a ANVISA/MS.

Foram identificadas 27 especialidades farmacêuticas registradas e comercializadas no Brasil (Quadro 3), elaboradas somente com *Ginkgo biloba* L. Das 302 (23,04%) apresentações registradas, estas 27 especialidades representam 113 (8,62%) apresentações registradas.

Quadro 3. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente *Ginkgo biloba* L na formulação.

Nome comercial	Laboratório	Nº de registro	Nº de apresentações	Bulário
Bioflavin [®]	Herbarium	1.1860.0040	03	VM
Clibium [®]	Klinger	1.1013.0049	04	DEF
Dinaton [®]	Asta Medica	1.2117.0114	04	DEF / VM
Equitan [®]	Eurofarma	1.0043.0574	08	DEF / VM
Gibilon [®]	Delta	1.0440.0110	08	DEF/VM
Ginbiloba [®]	Bunker	1.0577.0166	03	DEF / VM
Gincolin [®]	Teuto	1.0370.0347	01	VM
Ginkgo biloba [®]	Herbarium	1.1860.0021	10	VM
Ginkgo biloba [®]	Viternat	1.1292.0009	02	VM
Ginkgo biloba [®]	Catarinense	1.0066.3371	02	DEF
Ginkgocaps [®]	Hertz	1.0689.0121	06	DEF
Ginkoba [®]	Nikkho	1.0014.0071	07	DEF / VM
Ginkobil [®]	Infabra	1.3764.0086	02	DEF
Ginkobilon [®]	Weleda	1.0061.0058	03	DEF
Ginkofarma [®]	Farmaervas	1.0467.0135	04	VM
Ginkogreen [®]	Greenpharma	1.2019.0099	03	DEF
Ginkolab [®]	Multilab	1.1819.0031	02	DEF
Ginkomed [®]	Cimed	1.4381.0067	01	VM
Ginkoplus [®]	Fontovit	1.1270.0022	02	DEF
Gincobem [®]	Cifarma	1.1560.0125	09	VM
Kiaddon [®]	Merck	1.0089.0189	04	DEF / VM
Kirsan [®]	Ativus	1.1861.0094	04	VM
Mensana [®]	Darrow	1.0162.0223	03	DEF
Oxian [®]	Barrenne	1.1022.0001	02	DEF
Tanakan [®]	Knoll	1.0116.0064	04	DEF / VM
Tebonin [®]	Byk	1.0639.0135	09	DEF / VM
Tekasan [®]	TKS	1.4682.0005	09	DEF

Foram identificadas 19 especialidades farmacêuticas registradas e comercializadas no Brasil (Quadro 4), elaboradas somente com *Hypericum perforatum* L. Das 126 (9,61%) apresentações registradas, estas 19 especialidades representam 60 (4,58%) apresentações registradas.

Quadro 4. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente *Hypericum perforatum* L. na formulação.

Nome comercial	Laboratório	Nº de registro	Nº de apresentações	Bulário
Adprex [®]	Hebron	1.1557.0040	01	DEF / VM
Ciperico [®]	Cimed	1.4381.0074	02	VM
Emotival [®]	Kinger	1.1013.0044	03	DEF
Equilibra [®]	Darrow	1.0162.0224	04	DEF
Fiotan [®]	Byk	1.0639.0196	03	DEF / VM
Fitoval [®]	Catarinense	1.0066.3372	01	DEF
Hiperex [®]	Eurofarma	1.0043.0674	06	DEF / VM
Hipericin [®]	Herbarium	1.1860.0003	02	VM
Hiperico [®]	Herbarium	1.1860.0017	02	VM
Hiperifarma [®]	Farma ervas	1.0467.0137	03	VM
Hiperil [®]	Teuto	1.0370.0311	02	DEF
Hipersac [®]	Bunker	1.0577.0165	01	DEF / VM
Hyperon [®]	Weleda	1.0061.0057	05	DEF
Hyven [®]	Barrenne	1.1022.0002	01	DEF
Iperisan [®]	Marjan	1.0155.0206	09	DEF / VM
Jarsin [®] 300	Biossintética	1.1213.0211	05	DEF / VM
Motiven [®]	Fontovit	1.1270.0024	01	DEF
Prazen [®]	Delta	1.0440.0102	01	DEF / VM
Triativ [®]	Triativ	1.1861.0073	08	DEF / VM

Foram identificadas 11 especialidades farmacêuticas registradas e comercializadas no Brasil (Quadro 5), elaboradas somente com *Piper methysticum* F. Das 87 (6,64%) apresentações registradas, estas 11 especialidades representam 19 (1,45%) apresentações registradas.

Quadro 5. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente *Piper methysticum* F. na formulação.

Nome comercial	Laboratório	Nº de registro	Nº de apresentações	Bulário
Ansiopax [®]	Hebron	1.1557.0042	01	DEF / VM
Calmonex [®]	Delta	1.0440.0114	01	VM
Farmakava [®]	Farmaervas	1.0467.0136	01	VM
Kavakan [®]	Ativus	1.1861.0089	02	DEF
Kavalac [®]	Fontovit	1.1270.0027	01	DEF
Kavamed [®]	Cimed	1.4381.0075	01	VM
Kasedon [®]	Sigma-Pharma	1.3569.0014	02	DEF
Laitan [®]	Byk	1.0639.0189	03	DEF / VM
Natuzilium [®]	Teuto	1.0370.0319	02	DEF
Rana [®]	Barrenne	1.1022.0005	01	DEF
Kava Kava [®]	Herbarium	1.1860.0033	04	VM

Foram identificadas 6 especialidades farmacêuticas registradas e comercializadas no Brasil (Quadro 6), elaboradas somente com *Cimicifuga racemosa* Nutt. Das 79 (6,03%) apresentações registradas, estas 6 especialidades representam 19 (1,45%) apresentações registradas.

Quadro 6. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente *Cimicifuga racemosa* Nutt. na formulação.

Nome comercial	Laboratório	Nº de registro	Nº de apresentações	Bulário
Amenopan [®]	Barrenne	1.1022.0003	01	DEF
Aplause [®]	Marjan	1.0155.0225	05	DEF/VM
Cimicifuga [®]	Herbarium	1.1860.0018	03	VM
Clifemin [®]	Herbarium	1.1860.0007	03	VM
Mencirax [®]	Ativus	1.1861.0099	04	DEF/VM
Menoliv [®]	Teuto	1.0370.0375	03	DEF/VM

Foram identificadas 10 especialidades farmacêuticas registradas e comercializadas no Brasil (Quadro 7), elaboradas somente com *Valeriana officinalis* L. Das 76 (5,80%) apresentações registradas, estas 10 especialidades representam 32 (2,44%) apresentações registradas.

Quadro 7. Especialidades farmacêuticas registradas no Brasil até 2004 que contêm somente *Valeriana officinalis* L. na formulação.

Nome comercial	Laboratório	Nº de registro	Nº de apresentações	Bulário
Noctaval [®]	Sigma-Pharma	1.0583.0242	01	DEF
Recalm [®]	Herbarium	1.1860.0032.	03	VM
Sonoripan [®]	Marjan	1.0155.0221	08	DEF
Valdorm [®]	Barrenne	1.0464.0011	05	DEF
Valeriane [®]	Nikkho	1.0014.0070	03	DEF / VM
Valerimed [®]	Cimed	1.4381.0076	01	VM
Valerin [®]	Fontovit	1.1270.0030	01	DEF
Valerix [®]	Ativus	1.1861.0090	04	DEF
Valezen [®]	Teuto	1.0370.0325	02	DEF
Valmane [®]	Solvay Farma	1.0082.0150	04	DEF

6.3. Avaliação das informações contidas nas bulas.

Das 71 especialidades farmacêuticas registradas no Brasil, elaboradas com os extratos de *G. biloba* ou *H. perforatum* ou *P. methysticum* ou *C. racemosa* ou *V. officinalis*, foram avaliadas 28 bulas obtidas nos bulários, no comércio varejista e junto ao SAC das empresas detentoras do registro. As demais não foram avaliadas por que apenas constavam no bulário como citação e não foram encontradas no mercado varejista ou não foram fornecidas pelas empresas detentoras do registro (Quadro 8).

A apresentação dos resultados obtidos entre a comparação das informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas selecionadas com as informações dos códigos oficiais, obras de referências e informações técnico-científicas, encontram-se resumidamente descrita nos quadros 9, 10, 11, 12 e 13 que utilizam a seguinte classificação para o nível de avaliação da informação:

IC: Informações compatíveis. Informação disponível na bula é compatível com as informações de códigos oficiais, obras de referências e informações técnico-científicas.

INC: Informações não compatíveis. Informação disponível na bula está incompleta ou divergente das informações dos códigos oficiais, obras de referências e informações técnico-científicas.

NC: Não consta na bula.

Quadro 8. Número de bulas avaliadas de acordo com Res.-RDC nº 140/03 e Res.-RE nº 89/04.

Espécie vegetal	ANVISA Apresentações registradas	DEF e VM	
		Nº especialidades Nº apresentações	BULAS AVALIADAS Nº especialidades Nº apresentações
<i>G. biloba</i> L.	302	27	9
		113	45
<i>H. perforatum</i> L.	126	19	8
		60	36
<i>P. methysticum</i> F.	87	11	4
		19	10
<i>C. racemosa</i> Nutt	79	6	3
		19	9
<i>V. officinalis</i> L.	76	10	4
		32	9
TOTAL	670	71 243	28 109

Quadro 9. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por *G. biloba* L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.

Nome comercial		Clibium®	Dinaton®	Equitam®	Ginkoba®	Ginkocaps®	Ginkoplus®	Gincolin®	Tanakan®	Tekasan®
Identificação do medicamento	i	NC	NC	IC	IC	IC	IC	IC	NC	IC
	ii	NC	NC	NC	NC	NC	IC	IC	NC	NC
	iii	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
	iv	NC	NC	IC	NC	IC	NC	INC	NC	NC
Características farmacológicas		INC	INC	IC	INC	INC	INC	INC	NC	INC
Resultados de eficácia		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Indicações		IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
Contra indicações		INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC
Posologia		IC	IC	IC	INC	IC	IC	IC	IC	IC
Advertências		NC	INC	INC	INC	INC	INC	IC	NC	INC
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco		NC	NC	INC	INC	INC	INC	INC	NC	INC
Interações medicamentosas		INC	INC	INC	NC	NC	NC	INC	NC	INC
Reações adversas		INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC
Superdose		NC	IC	IC	IC	IC	IC	INC	IC	NC
Dizeres legais		IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC

Quadro 10. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por *H. perforatum* L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.

Nome comercial		Fiotan [®]	Hiperex [®]	Hipericin [®]	Hiperil [®]	Iperisan [®]	Jarsin [®] 300	Motiven [®]	Triativ [®]
Identificação do medicamento	i	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
	ii	NC	NC	NC	IC	NC	NC	NC	NC
	iii	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
	iv	INC	IC	IC	NC	NC	NC	IC	NC
Características farmacológicas		INC	IC	IC	IC	NC	NC	INC	NC
Resultados de eficácia		INC	NC	NC	NC	INC	IC	NC	NC
Indicações		IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
Contra indicações		INC	INC	INC	INC	INC	IC	INC	IC
Posologia		IC	IC	IC	IC	INC	IC	IC	INC
Advertências		INC	INC	INC	IC	INC	INC	INC	INC
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco		INC	INC	INC	INC	INC	INC	NC	INC
Interações medicamentosas		INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC	INC
Reações adversas		IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC
Superdose		IC	INC	IC	INC	IC	IC	IC	NC
Dizeres legais		IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC

Quadro 11. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por *P. methysticum* F com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.

Nome comercial		Ansiopax®	Kava Kava®	Laitan®	Natuzilium®
Identificação do medicamento	I	IC	IC	IC	IC
	ii	IC	IC	IC	IC
	iii	IC	IC	IC	IC
	iv	IC	INC	INC	NC
Características farmacológicas		INC	INC	INC	INC
Resultados de eficácia		INC	NC	INC	INC
Indicações		IC	IC	IC	IC
Contra-indicações		INC	INC	IC	INC
Posologia		INC	IC	INC	IC
Advertência		IC	INC	INC	INC
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco		INC	INC	INC	IC
Interações medicamentosas		INC	INC	INC	INC
Reações adversas		INC	IC	IC	INC
Superdose		IC	IC	IC	IC
Dizeres legais		IC	IC	IC	IC

Quadro 12. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por *C. racemosa* Nutt. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.

Nome comercial		Cimicifuga[®]	Clifemin[®]	Menoliv[®]
Identificação do medicamento	i	IC	IC	IC
	ii	NC	NC	IC
	iii	IC	IC	IC
	iv	INC	INC	INC
Características farmacológicas		INC	INC	IC
Resultados de eficácia		NC	NC	NC
Indicações		IC	IC	INC
Contra-indicações		INC	INC	INC
Posologia		IC	IC	IC
Advertência		INC	INC	INC
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco		INC	INC	INC
Interações medicamentosas		NC	NC	INC
Reações adversas		INC	INC	INC
Superdose		IC	IC	IC
Dizeres legais		IC	IC	IC

Quadro 13. Comparação entre as informações disponíveis nas bulas das especialidades farmacêuticas compostas por *V. officinalis* L. com as informações dos códigos oficiais, obras de referências, informações técnico-científicas.

Nome comercial		Recalm®	Valezen®	Valerin®	Valeriane®
Identificação do medicamento	i	IC	IC	IC	IC
	ii	NC	IC	NC	NC
	iii	IC	IC	IC	IC
	iv	INC	INC	IC	NC
Características farmacológicas		IC	IC	IC	IC
Resultados de eficácia		NC	NC	NC	NC
Indicações		IC	IC	INC	INC
Contra-indicações		IC	NC	IC	NC
Posologia		INC	INC	INC	INC
Advertência		IC	NC	INC	NC
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco		IC	INC	IC	INC
Interações medicamentosas		INC	INC	INC	NC
Reações adversas		IC	IC	IC	INC
Superdose		IC	IC	IC	NC
Dizeres legais		IC	IC	IC	IC

Após a avaliação individual da qualidade das informações disponíveis nas 28 bulas (*G. biloba* L. – 9 bulas – 2,87% do total de 302 apresentações, *H. perforatum* L. – 8 bulas – 1,92% das 126 apresentações, *P. methysticum* F. – 4 bulas – 0,53% das 87 apresentações, *C. racemosa* Nutt – 3 bulas – 0,73% das 79 apresentações e *V. officinalis* L. – 4 bulas – 1,63% das 76 apresentações) pode se constatar que existe ausência de informações, uma quantidade significativa de informações incompletas e informações incorretas.

Foi observado que das 28 bulas de medicamentos registrados que contém em sua formulação uma das cinco espécies vegetais líderes de registro, 25 bulas (89,28%) apresentaram de forma correta a nomenclatura oficial botânica em destaque e 03 bulas

(10,71%) do *G. biloba* L. não apresentaram a nomenclatura oficial botânica. Em contrapartida foi possível verificar que 19 bulas (67,86%) não apresentam qualquer tipo de informação referente à sinonímia popular das espécies vegetais e apenas em 09 bulas (32,14%) foi possível observar a sinonímia popular conforme descrito na literatura. A divergência de informações referentes à nomenclatura oficial botânica já havia sido observada em um outro trabalho realizado no município de Toledo/PR, onde foi realizada a análise das informações contidas em bulas de xaropes fitoterápicos comercializados no município. Após as análises das bulas verificou-se que somente 35% dos xaropes estavam adequados quanto à nomenclatura botânica oficial, principalmente quanto à família botânica e autor do binômio, e que 65% das bulas estavam incompletas (FORLIN, et. al., 2002).

Tendo em vista a importância da informação da forma farmacêutica, todas as bulas avaliadas apresentaram a forma farmacêutica conforme as informações disponíveis na literatura. Além disso, todos os dizeres legais descritos na legislação vigente também se encontram corretos nos textos das bulas avaliadas.

Apenas 25% (7 bulas) das bulas avaliadas apresentaram de forma clara e objetiva a via de administração. 32,14% (9 bulas) utilizaram em seus textos expressões indicativas - *ingerir inteiras, ingerir sem mastigar, após as refeições* - de administração oral e 42,85% (12 bulas) não apresentam via de administração. Isto é particularmente importante, pois a ausência ou a informação implícita sobre a via de administração pode causar erro na via de administração, por interpretação errônea das instruções de uso, tornando assim os medicamentos produtos de alto risco (SCHENKEL, 2001).

Em relação às características farmacológicas, foi observado que 14,28% (4 bulas) não descrevem a farmacodinâmica e farmacocinética, 53,57% (15 bulas) apresentam informações incompletas ou divergentes da literatura e apenas 32,14% (9 bulas) apresentam todas as características farmacológicas. A ausência de informações sobre características farmacológicas (farmacodinâmicas e farmacocinéticas) pode resultar em um conjunto de reações adversas (MEYBOOM e LINDQUIST, 2000). Gonçalves e colaboradores (2002) também observaram no estudo que verificou a adequabilidade das informações contidas nos textos de 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil, que, em relação às características farmacológicas, 50,6% das bulas foram consideradas incompletas, seja pela ausência de dados referentes à farmacocinética e/ou de informações sobre o mecanismo de ação. Além disso, Gonçalves e colaboradores (2002) destacaram a importância da informação correta para que os profissionais de saúde possam correlacionar todas as variáveis envolvidas no emprego do fármaco (mecanismo e local de ação, tempo de absorção, nível plasmático efetivo, meia vida de eliminação, vias de eliminação, biotransformação e ligação a proteínas plasmáticas, entre outras).

A maioria das bulas avaliadas, 78,57% (22 bulas), não apresentam qualquer informação em relação a resultados de eficácia, 17,85% (5 bulas) apresentam poucos estudos de eficácia descritos em seu texto de bula e apenas 1 bula do *H. perforatum* L. apresenta resultados de eficácia. A importância dos resultados de eficácia como informação nos textos de bulas está relacionada à necessidade de assegurar ao consumidor a qualidade, segurança e eficácia do medicamento que foram comprovadas cientificamente.

Em relação às indicações dos medicamentos, observou-se que, de uma forma geral a maioria das bulas, 25 bulas (89,28%), oferece a informação correta e apenas 03 bulas (10,71%) apresentam informações divergentes ou incompletas. No que se refere ao item indicações este resultado já havia sido observado por Mentz & Schenkel (1989) em um estudo que avaliou a coerência e a confiabilidade das indicações terapêuticas de plantas medicinais. Gonçalves e colaboradores (2002) também observaram no estudo que verificou a adequabilidade das informações contidas nos textos de 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil, que em relação às indicações 58,6% das bulas apresentaram informações incompletas, 26,0% informações corretas 15,3% informações erradas, de acordo com as indicações aceitáveis, indicadas na literatura de referência.

Em 21 bulas (75%) consta alguma informação incompleta ou divergente sobre contra-indicações tais quais as descritas na literatura. Em 2 bulas (7,14%) de *V. officinalis* L. não foi encontrado qualquer tipo de informação relacionada à contra-indicações e apenas 5 bulas apresentam as contra indicações completas conforme literatura. Resultados semelhantes já haviam sido observados em um estudo intitulado “Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente” onde foi avaliada a adequação da forma e conteúdo da seção de “informações ao paciente” das bulas de medicamentos freqüentemente prescritos no ambulatório de medicina interna de um hospital universitário (SILVA et. al., 2000). A falta de informação sobre contra-indicações pode acarretar em graves efeitos nocivos à saúde do usuário (ANVISA, 2003). Gonçalves e colaboradores (2002) também observaram que no item contra-indicações das 168 bulas de medicamentos analisadas, 80,0% das bulas apresentaram-se incompletas por não incluir todas as informações pertinentes, segundo a literatura de referência. Também foram observadas inclusões incorretas de informações relativas a contra-indicações no item precauções e advertências.

No que diz respeito à informação sobre posologia, 19 bulas avaliadas (67,25%) apresentaram posologia preconizada na literatura e 9 bulas (32,14%) apresentaram posologia ou acima ou abaixo do preconizado. Se um medicamento indica posologias abaixo ou acima da dose estabelecida para que o mesmo tenha efeito sobre a doença, este acaba não atendendo a sua função primordial que é a dose máxima diária para que tenha efeito sobre doenças específicas e situações especiais (ANVISA, 2003). Baixas doses

podem acarretar em intensificação do estado de doença e altas doses podem acarretar em intoxicação, reações adversas dentre outras complicações. Gonçalves e colaboradores (2002) observaram que das 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil 41,3% das bulas apresentaram informações incompletas, e 40,0% consideradas incorretas. Os principais problemas encontrados foram: indicação de uso pediátrico sem, contudo, descrever a posologia; apresentação de várias indicações sem correlacioná-las às respectivas posologias; alterações na duração do tratamento, no intervalo entre as doses e, também, na própria dose do medicamento.

A maioria das bulas avaliadas, 20 bulas (71,42%) apresentam informações divergentes ou incompletas sobre as advertências, 4 bulas (14,28%) não apresentam informações e apenas 4 bulas (14,28%) apresentam todas as advertências para prevenir um agravo à saúde.

Em relação ao uso em idosos, crianças e grupos de risco, 21 bulas (75%) apresentam alguma informação incompleta ou divergente, 4 bulas (14,28%) apresentam todas as informações e apenas 3 bulas (10,71%) não apresentam qualquer tipo de informação. É importante que este tipo de informação esteja descrito claramente, pois o paciente acometido com certas doenças e/ou condições físicas associadas ao metabolismo, função hepática, fatores genéticos, reações idiossincráticas e estados fisiológicos e patológicos de cada indivíduo, necessitam cuidados especiais durante o uso de qualquer medicação. Idosos (acima de 60 anos) podem apresentar grau de risco aumentado, pois, freqüentemente, apresentam estas condições. Crianças menores de 05 anos de idade também possuem baixa resistência, pois ainda se encontram em desenvolvimento do sistema imunológico e mulheres grávidas também apresentam riscos, sobretudo para seus filhos, embora também se apresentem com características de baixa resistência (RANG & DALE, 2001). Em um estudo realizado por Gonçalves e colaboradores (2002) observou-se que das 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil, 86,0% das bulas não apresentaram as advertências e recomendações relativas à utilização do medicamento por idosos. Embora a ausência do item tenha sido elevada, algumas empresas mencionaram tais informações no item referente a precauções e advertências.

Embora constem na literatura estudos que apresentam resultados de interações medicamentosas, 5 bulas (17,85%) não apresentaram qualquer tipo de informação a este respeito. Em 21 bulas (75%) pode-se observar informação incompleta ou divergente e, em alguns casos, a informação consistia basicamente em alertar ao paciente para não fazer uso com outra substância e apenas 2 bulas (7,14%) apresentaram-se completas. Dados semelhantes já haviam sido observados no estudo de Gonçalves e colaboradores (2002): das 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil 67,3% analisadas

foram consideradas incompletas em relação às informações apresentadas no item interações medicamentosas. Além disso, Silva e colaboradores (2001) no estudo de avaliação de 48 bulas, selecionadas a partir dos medicamentos freqüentemente prescritos no ambulatório de medicina interna de um hospital universitário e coletadas no comércio varejista farmacêutico (3 redes de farmácias e 3 farmácias de pequeno porte) em Porto Alegre, concluiu que a ausência de informações importantes, como interações medicamentosas e demais informações exigidas pela legislação vigente, reduz o valor da bula como material educativo para o paciente, se a considerarmos como fonte de informação escrita para pacientes ambulatoriais.

Na análise de informações sobre reações adversas observou-se que 53,57% (15 bulas) apresentam informações divergentes ou incompletas e 46,42% (13 bulas) apresentam todas as reações adversas descritas na literatura. Em outro estudo, Silva e colaboradores (2000) observaram que algumas bulas citam uma lista de sinais e sintomas adversos, mas não descrevem claramente a probabilidade de ocorrência desses efeitos e a sua influência na continuidade do tratamento, desta forma desorientando o paciente e deixando-o desnecessariamente preocupado com a possível ocorrência dos efeitos adversos mencionados. Gonçalves e colaboradores (2002) também observaram no estudo que verificou a adequação das informações contidas nos textos de 168 bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil, que em relação às reações adversas, a maioria (52,7%) das bulas se apresentou incompleta, e 12,6% foram consideradas incorretas para o item. Essas bulas se limitaram a incluir a frase "Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis", deixando de informar as reações mais importantes por freqüência ou gravidade.

A maioria das bulas, 21 bulas (75%) apresentam todas as recomendações nos casos de superdose, e apenas 3 bulas apresentam informações divergentes ou incompletas quando comparadas com a literatura.

Das 28 bulas avaliadas, nenhuma se encontrava com todas as informações compatíveis com a literatura, sendo as informações mais deficitárias as encontradas na sinonímia popular, nos resultados de eficácia, via de administração, contra-indicações, uso em idosos, crianças e grupos de risco, reações adversas e interações medicamentosas.

6.4. Proposta de bula para o profissional de saúde de acordo com a Resolução RDC nº 140 de 29 de maio de 2003

A informação técnica contida na bula para o profissional de saúde deve ser atualizada e utilizada com o propósito de orientar tecnicamente no dia a dia da prescrição médica. Desta forma é importante conhecer o conceito de cada item descrito nesta bula:

- Identificação do medicamento: para identificação do medicamento serão aceitos
 - a. *Nomenclatura oficial botânica.*
 - b. *Sinonímia popular*
 - c. *Formas farmacêuticas.*
 - d. *Via de administração.*

- Características farmacológicas: descrever o medicamento com as suas propriedades farmacológicas (farmacodinâmicas e farmacocinéticas) fundamentadas técnico-cientificamente (BRASIL, 2003).
- Resultados de eficácia: citar a porcentagem de cura ou prevenção do grupo intervenção e do grupo de comparação, quando disponíveis, citando à referência bibliográfica (BRASIL, 2003).
- Indicações: descrever as indicações terapêuticas contidas nos compêndios oficiais e as devidamente registradas na ANVISA (BRASIL, 2003)
- Contra-indicações: qualquer condição de saúde, relativa a uma doença ou ao doente, que leva a uma limitação do uso do medicamento (contra-indicação relativa), ou até a não utilização (contra-indicação absoluta). Caso essa condição não seja observada, poderá acarretar graves efeitos nocivos à saúde do usuário do medicamento (BRASIL, 2003).
- Posologia: devem estar descritos a dose e duração do tratamento, dose máxima diária, via de administração; a posologia para doenças específicas e situações especiais, quando for o caso devem estar detalhadas. Também deve estar descrita com detalhes a conduta necessária caso haja esquecimento de administração (dose omitida) (BRASIL, 2003).
- Advertências: são instruções ou avisos que favorecem o uso correto, prudente e seguro do medicamento, para prevenir um agravo à saúde, mas que, não necessariamente, o contra-indique. Desta forma na bula devem estar descritas as advertências, recomendações sobre uso adequado do medicamento e restrições, risco de uso por via de administração não recomendada. Devem também estar

incluídos ajuste de dose, para pacientes idosos e outros grupos de risco, indicar a categoria de risco na gravidez, incluindo as frases de alerta de acordo com o Guia para "Frases de Alerta Associadas às Categorias de Risco de Fármacos Destinados às Mulheres Grávidas" (BRASIL, 2003).

- Grupo de risco: o metabolismo de medicamentos e a função renal podem ser alterados em função da idade, fatores genéticos, reações idiossincráticas, estados fisiológicos e patológicos no indivíduo, por isso é importante que sejam relatados estudos do uso de medicamentos em idosos, crianças e outros grupos de risco (Rang e Dale 2001). Desta forma é importante que na bula estejam descritas as advertências e recomendações sobre o uso adequado de medicamentos por idosos, crianças e grupos de risco (BRASIL, 2003).
- Interação medicamentosa: resposta farmacológica ou clínica, causada pela combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois medicamentos administrados individualmente. O resultado da interação pode se manifestar como uma idiossincrasia (resposta farmacológica inesperada, diferente das conhecidas para cada agente isoladamente), sinergia (aumento do efeito do fármaco), antagonismo parcial (redução do efeito do fármaco) ou antagonismo total (anulação do efeito do fármaco). A alteração dos efeitos do fármaco pode ser devida a uma interação farmacocinética (um medicamento altera a extensão da absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de um outro), farmacodinâmica (os fármacos agem no mesmo sítio de ação, afetando os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam) ou de efeito (os fármacos agem através de mecanismos diversos, mas exercendo efeitos similares ou opostos sobre uma mesma função do organismo). As interações sinérgicas podem resultar em vantagens quando há aumento da eficácia terapêutica, redução dos efeitos tóxicos, maior duração de efeito, combinação de latência curta com duração de efeito prolongado. Os antagonismos também são úteis quando se deseja anular um efeito indesejável (efeito corretivo) ou inativar um composto causador de uma intoxicação (antídoto). Podem ocorrer entre medicamento/ medicamento, medicamento/ alimentos, medicamento/ exames laboratoriais e medicamento/substâncias químicas. A confiabilidade dos resultados dos exames laboratoriais pode ser afetada por sua interação com medicamentos. Desta forma, neste item deve-se informar, em ordem de gravidade e/ou frequência as interações medicamentosas com alimentos, exames de laboratório, outros medicamentos, tabaco, álcool, além de incompatibilidades, com especificação das substâncias ou grupos de substâncias, quando aplicável (BRASIL, 2003).

- Reação adversa: qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não-intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas, em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças; ou para a modificação de uma função fisiológica. Desta forma neste item deve-se informar em ordem de gravidade e, ou, frequência as reações adversas (BRASIL, 2003).
- Superdose: descrever as condutas gerais e específicas na superdose (BRASIL, 2003).

Desta forma seguem abaixo as informações compiladas dos códigos oficiais, de obras de referência e de informações técnico-científicas publicadas nos últimos cinco anos e legislação vigente que serão utilizadas para estabelecer as informações técnicas necessárias que devem estar contidas na bula para o Profissional de Saúde prevista pela Resolução-RDC nº 140 de 29 de maio de 2003.

6.4.1. *Ginkgo biloba* L. (ginkgo biloba)

6.4.1.1. Identificação do medicamento.

- Nomenclatura oficial botânica: *Ginkgo biloba* L.
- Sinonímia popular: ginko
- Formas farmacêuticas: formas farmacêuticas destinadas à administração oral, preparadas com extrato padronizado em 24 % de flavonóides (quercetina, canferol e isoramnetina) e em 6 % de lactonas terpênicas (2,8 – 3,4 % devem consistir de gincolídeos A, B e C, 2,6 – 3,2 % em bilobalídeo). Estes extratos não devem conter mais que 5 ppm de ácidos gincólicos.
- Via de administração: oral.

6.4.1.2. Características farmacológicas.

Os principais constituintes químicos responsáveis pela atividade farmacológica de *G. biloba* L. são lactonas terpênicas (gincolídeos e bilobalídeos) e flavonóides (HUH e STABA, 1992; WHO, 1999.). Para a preparação dos medicamentos só podem ser utilizados extratos das folhas frescas contendo aproximadamente 24 % de flavonóides (quercetina, canferol e isoramnetina) e 6 % de lactonas terpênicas (2,8 – 3,4 % gincolídeos A, B e C, 2,6 – 3,2 % em bilobalídeos). O gincolídeo B e bilobalídeos representam cerca de 0.8 % e 3 % do extrato

total. Estes extratos não podem conter mais que 5 ppm de ácidos gincólicos, devido aos seus potenciais alergênicos.

A farmacocinética de administração do extrato padronizado Egb761 (20 –30 % de flavonóides, 2,5 – 4,5 gincolídeos e 2 – 4 bilobalídeo) de *G. biloba* L. tem sido avaliada em vários experimentos e os resultados obtidos encontram-se no Quadro 14.

Vários estudos farmacológicos têm demonstrado que os gincolídeos (especialmente o gincolídeo B) são potentes inibidores do fator de agregação plaquetária (FAP) (BRISKIN, 2000; DEFEUDIS, 2002). A estimulação da biossíntese de prostaglandinas e vasoregulação indireta sobre os efeitos das catecolaminas induz a vasodilatação arterial, inibe espasmos arteriais, diminui a viscosidade sangüínea e reduz agregação dos eritrócitos (KLEPSEK e KLEPSEK, 1999; NISHIDA e SATOH, 2004).

Quadro 14: Parâmetros farmacocinéticos dos flavonóides, gincolídeos (A ou B) e bilobalídeo presentes no extrato Egb761.

Parâmetros farmacocinéticos	Glicosídeos flavonóides	Gincolídeos (A ou B)	Bilobalídeo
Biodisponibilidade oral (%)	> 60	> 98 (A) > 80 (B)	70
t_{max}(h)	1,5 – 3	1 – 2	1 – 2
Vd (L)	Não há dados	40 – 60 (A) 60 – 100 (B)	170
t_{1/2}(h)	2 – 4	4 – 6	3
Cl (ml/min)	Não há dados	130 – 200 (A) 140 – 250 (B)	600

FONTE: GRANT, 1999; BIBER, 2003.

Em um estudo, foi relatada diminuição do número de receptores específicos de FAP em pacientes com demência dos tipos Doença de Alzheimer e multi-infarto. Existe uma significativa relação entre a densidade de receptor FAP e o nível de desempenho cognitivo em pacientes com Doença de Alzheimer. É possível que a redução dos receptores FAP no SNC resulte do aumento dos níveis de FAP sangüíneo. Isto pode explicar, pelo menos em parte, alguns efeitos benéficos do extrato EGb761 na função cognitiva de pacientes com demência (MACLENNAN et al., 2002), contribuindo com a melhoria da capacidade de memória, aprendizagem e auxílio na compensação de distúrbios do equilíbrio, agindo particularmente na microcirculação (DEFEUDIS, 2002). O extrato Egb761 também pode atuar na diminuição do declínio de receptores muscarínicos e α 2-adrenérgicos relacionados com a idade, e promoção da recaptção de colina no hipocampo (ZALEWSKA et al., 1996; NATHAN, 2000). É importante salientar que estes são estudos pré-clínicos e necessitam de maiores investigações, principalmente, em humanos.

Os bilobalídeos são responsáveis pelas propriedades de neuroproteção, atuando na preservação da função mitocondrial, onde atuam inibindo a hipóxia em células endoteliais aumentando a eficiência da oxigenação celular (JANSSENS et al., 1995; DIRENZO, 2000; DEFEUDIS, 2002).

Os flavonóides, principalmente os derivados da rutina, presentes nos extratos de *G. biloba* L. são efetivos como removedores de radicais livres, isto é, possuem atividade antioxidante (BRISKIN, 2000). Estes efeitos relacionados à remoção de radicais livres são devidos à ação sobre a atividade da enzima superóxido desmutase (KLEPSEK e KLEPSEK, 1999; AHLEMEYER e KRIEGLSTEIN, 2003).

O acúmulo de peptídeos β -amilóides é uma das hipóteses que explicam os processos neurodegenerativos da Doença de Alzheimer (BASTIANETTO e QUIRION, 2002). O pré-tratamento com extrato EGb761 (100 μ g/ml) protege células hipocámpais contra a toxicidade induzida por fragmentos de peptídeos β -amilóide: β A₂₅₋₃₅ (25 μ m), β A₁₋₄₀ (5 μ m) e β A₁₋₄₂ (25 μ m). O número de necrose e apoptose de células tratadas com β A₂₅₋₃₅ diminui na presença de *G. biloba* L., confirmando seu efeito protetor. O extrato EGb761 foi igualmente capaz de proteger células do hipocampo expostas à ação neurotóxica dos fragmentos β A₂₅₋₃₅ e β A₁₋₄₀. Efeito protetor com menor potência foi obtido com a fração flavonóide do extrato. Em contraste, nenhum dos constituintes terpenóides do extrato EGb761 ofereceu proteção. O extrato EGb761 (100 μ g/ml) foi também capaz de proteger células do hipocampo contra a toxicidade induzida por peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Já os terpenos bilobalídeos e gincolídeo B não ofereceram proteção. (BASTIANETTO e QUIRION, 2002). O extrato EGb761 protege as células do hipocampo contra a ação neurotóxica dos peptídeos β -amilóides e contra a toxicidade induzida por estresse oxidativo. O pré-tratamento com extrato EGb761 protegeu neurônios do cerebelo contra o estresse oxidativo induzido por H₂O₂. Entretanto, quando o extrato EGb761 foi administrado após indução do estresse oxidativo, o efeito protetor foi em menor grau (OYAMA et al. 1996 apud DIRENZO, 2000¹; SMITH e LUO, 2003).

Para determinar se o extrato EGb761 afetava a fibrilogênese β -amilóide, foi medida a agregação β -amilóide *in vitro* na presença e na ausência do extrato EGb761. Os resultados indicaram que o extrato EGb761 inibiu a agregação β -amilóide em 82 % em média. Foi também verificado que a concentração do extrato EGb761 capaz de inibir 50 % da agregação

¹ OYAMA, Y.; CHIKAHISA, L.; UEHA, T.; KANEMARU, K.; NODA, K. Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. **Brain Resource**, v. 712, p. 349 – 352, 1996 apud DIRENZO, G. Ginkgo biloba e the central nervous system. **Fitoterapia**, v. 71, p. s43 – s47, 2000.

varia entre 20 e 100 µg/ml. Componentes individuais do extrato EGb761 também foram testados. Comparadas com o extrato EGb761, as frações isoladas tiveram os seguintes graus de inibição da agregação β-amilóide: bilobalídeo (73 %) e gincolídeo J (72 %). Gincolídeo A, B e C tiveram efeitos pequenos na agregação β-amilóide: 35, 20 e 42 % respectivamente (LUO et al., 2002).

G. biloba L. também tem atividade sobre a captação de neurotransmissores, em especial as aminas biogênicas, causando a inibição da captação de norepinefrina, dopamina e 5-hidroxitriptamina (serotonina) (DIRENZO, 2000). Também é relatada a inibição do desenvolvimento de edema cerebral pós-trauma ou induzido por toxinas e aceleração da sua resolução (DEFEUDIS, 2002) e redução do edema e de lesões de retina (LeBUISSON et al., 1986; LANTHONY e COSSON, 1998).

6.4.1.3. Resultados de eficácia.

Diversos estudos clínicos avaliaram os efeitos cognitivos de preparações contendo *G. biloba* L., mas a maioria tem incluído pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Muitas das experiências que evidenciam uma melhora cognitiva nos pacientes com Alzheimer utilizaram o extrato padronizado EGb761. O Quadro 15 mostra um resumo de estudos clínicos controlados (randomizado, duplo-cego, placebo controlado, prospectivo, multicêntrico e aberto) os quais foram selecionados de acordo com a descrição dos pacientes, tipo de estudo, dose e duração.

Quadro 15: Resumo dos estudos clínicos com extrato de *G. biloba* L.

Autor	Sintomas	Desenho do estudo	Critério de inclusão	Tratamento
Hamann, 1985 ²	Desordem vestibular	RCP, DC	Vertigem, domínio do equilíbrio corporal.	4 cp* BID
Hofferberth, 1991 ³	Demência senil	40 pacientes PC IdM 62,5	Memória, atenção psicomotora.	80mg* TID

² HAMANN, K. F. Physikalische Therapie des vestibularen Schwindels in Verbindung mit *Ginkgo-biloba*-Extrakt. **Therapiewoche**. v. 35, p. 4586 – 4590, 1985 *apud* DIAMOND, B.; SHIDLETT, S.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R.; *Ginkgo biloba* extract: Mechanisms and clinical indications. **Arch. Phys. Med. Rehabil.** v. 81, p. 668 – 678, 2000.

³ HOFFERBERTH, B. *Ginkgo biloba* special extract in patients with psychotic organic brain syndrome [German]. **Munch Med. Wochenschr.** v. 133. p. S30 – S33, 1991 *apud* DIAMOND, B.; SHIDLETT, S.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R.; *Ginkgo biloba* extract: Mechanisms and clinical indications. **Arch. Phys. Méd. Rehabil.** v. 81, p. 668 – 678, 2000.

Quadro 15: Resumo dos estudos clínicos com extrato de *G. biloba* L. (cont...)\0

Autor	Sintomas	Desenho do estudo	Critério de inclusão	Tratamento
Kanowski et al. 1996 ⁴	Doença de Alzheimer	156 pacientes Multicentro, RPC, DC	Atenção, memória, psicopatologia, atividade diária.	240mg/dia Egb761 e placebo BID
Le Bars et al., 1997	Doença de Alzheimer, Demência leve a severa	Nº de pacientes não informado Multicentro, RPC, DC, PC	Memória, atenção psicomotora.	120mg/dia Egb761 e placebo TID 52 semanas
Le Bars et al. 2000	Demência senil	244 pacientes Multicentro, DF, RPC, DC, PC	Memória, atenção psicomotora. ADAS-cog	120mg/dia (40 mg TID.) Egb761 26 semanas
MacLennan et al., 2002	Doença de Alzheimer	212 pacientes DC, PC	Atenção e memória, psicopatologia	120 - 240mg/dia Egb761 e placebo 6 meses
Kanowski, 2003	Doença de Alzheimer, Demência senil	150 pacientes Multicentro, RPC, DC, PC	Memória, atenção psicomotora. ADAS-cog	240mg/dia Egb761 e placebo 24 semanas
Van Dongen et al, 2003	Insuficiência cerebral, Doença de Alzheimer	214 pacientes Multicentro, RPC, DC, PC	Atividade motora, memória, atenção psicomotora.	160mg - 240mg/dia Egb761 e placebo 24 semanas

Abreviações:**ADAS-cog:** Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale**HAMD:** Hamilton Depression Rating Scale**DF:** dose fixa**BID:** duas vezes ao dia**TID:** três vezes ao dia**IdM:** idade média**DC:** duplo-cego**GB:** grupo balanceado por idade e sexo**PC:** placebo controlado**PMA:** prospectivo, multicêntrico aberto**R:** randomizado**RPC:** randomizado placebo controlado

* extrato não especificado no estudo

Em 1998, Oken e colaboradores selecionaram mais de 50 trabalhos envolvendo pacientes com déficit cognitivo e escolheram quatro estudos conduzidos com pacientes portadores de Alzheimer e tratados com extrato padronizado de *G. biloba* L. Estes quatro estudos foram incluídos porque apresentaram as melhores metodologias de pesquisa, ou seja, controlados, randomizados e duplo-cego, reduzindo assim, os erros inferências encontradas. Estudos como esses mostraram que os pacientes com Alzheimer, que

⁴ KANOWSKI, S.; HERRMANN, W. M.; STEPHAN, K.; WIERICH, W.; HERR, R. Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. **Pharmacopsychiatry**. v. 29, p. 47 – 56, 1996 *apud* DIAMOND, B.; SHIDLETT, S.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R.; Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. **Arch. Phys. Méd. Rehabil.** v. 81, p. 668 – 678, 2000.

receberam o *G. biloba* L., obtiveram um melhor desempenho em testes cognitivos variados, se comparados com os pacientes que receberam placebo. A melhora, entre 10% e 20%, foi evidente em testes padronizados que medem a atenção, memória de curto prazo e tempo de reação. Oken e colaboradores (1998) relataram que o efeito do *G. biloba* L. foi comparável ao fármaco donepezil, que é um inibidor da enzima acetilcolinesterase, atualmente empregados no tratamento da demência do tipo Alzheimer.

Uma meta-análise de 33 estudos foi realizada para avaliar a segurança e a eficácia da administração de 80 – 600mg/dia de extrato de *G. biloba* L. em relação aos inibidores de colinesterase donepezil, rivostigmina e galantamina. Os estudos incluíram pacientes de várias idades e diferentes quadros clínicos (doenças degenerativas cerebrais, doença cérebro-vascular isquêmica, distúrbios circulatórios periféricos). De acordo com os resultados, os pacientes tratados com o extrato de *G. biloba* apresentaram melhoras significativas em todos os estudos clínicos quando comparados com aqueles tratados com o placebo. Também foi observada melhor tolerância ao extrato de *G. biloba* L. em relação aos inibidores de colinesterase, com exceção da dose de 5mg de donepezil e 16mg de galantamina, para os quais os resultados foram equivalentes (KURZ e VAN BAELEN., 2004). Em outra revisão de estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlado para avaliar a eficácia do Egb761 em pacientes com distúrbios circulatórios periféricos concluiu-se que a administração oral de Egb761 apresenta melhores resultados quando comparado com o placebo (HORSCH e WALTHER, 2004).

O extrato de Egb761 tem demonstrado uma melhor eficácia que os inibidores de colinesterase no tratamento de demências. Um estudo duplo-cego controlado foi realizado para avaliar a eficácia da administração de 80mg/dia de Egb761 pela manhã, durante 11 semanas, em relação ao donepezil em indivíduos portadores da Síndrome de Down. De acordo com o estudo pode-se observar que os efeitos do Egb761 em relação à eficácia foram melhores que os do donepezil (DONFRANCESCO e DELL'UOMO, 2004).

6.4.1.4. Indicações.

Extratos padronizados de *G. biloba* é indicado nos casos de vertigem e zumbidos resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral (BLUMENTHAL, 1998; PARFITT, 1999; BRASIL, 2004), doenças degenerativas cerebrais (redução da memória, demência, doença de Alzheimer em estágios iniciais) e doença cérebro-vascular isquêmica, (BLUMENTHAL, 1998; PARFITT, 1999).

6.4.1.5. Contra-indicações.

Pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes químicos da planta (ESCOP, 1997; WHO, 1999), indivíduos que apresentem quadro clínico de Diabetes Tipo 2 – Diabetes melito não-insulino dependente (KUDOLO, 2001; KUDOLO et. al., 2002), epilepsia (GRANGER, 2001) ou desordem no processo de coagulação (BILIA, 2002; FONG e KINNER, 2003).

6.4.1.6. Posologia.

Dose diária total de 80 – 240mg, dividida em 2 ou 3 vezes ao dia, do extrato padronizado em 24% de glicosídeos flavonóides e 6% de lactonas de terpeno (gincolídeos e bilobalídeo) ou 28,8 – 57,6mg de ginkgoflavonóides e 7,2 – 14,4mg de terpenolactonas, por um período de, no mínimo, oito semanas (SCHULZ, et al., 1998; ANVISA, 2004).

Nos casos de doenças degenerativas cerebrais e cérebro-vascular isquêmica, a dose diária total recomendada é de 120 – 240mg divididas em 1 ou 3 vezes ao dia. Caso não haja evidências de melhora em oito semanas (3 meses), o paciente deve ser reavaliado. Nos casos de insuficiência vascular periférica e distúrbios do equilíbrio, a dose diária total recomendada é de 120 – 160mg divididas em 1 ou 3 vezes ao dia, sendo que o tratamento não deve durar menos que seis semanas (SCHULZ, et al., 1998).

6.4.1.7. Advertências.

Em pacientes que possuam potencial alergênico acentuado, é indicado que seja feito teste sorológico ou de pele para excluir a possibilidade de sensibilização ou reações alérgicas do tipo I causada por constituintes do extrato de *G. biloba* (MOSSABEB, et al, 2001).

O uso crônico do extrato de *G. biloba* L., devido à inibição do fator de agregação plaquetário (FAP), pode induzir à hemorragia retrobulbar em pacientes que apresentem predisposição a desenvolver hemorragias (BILIA, 2000; BILIA, 2002; FONG e KINNER, 2003) ou que apresentem desordens de coagulação. Em pacientes epiléticos, o uso de *G. biloba* L. pode aumentar a frequência dos ataques e a perda de consciência (GRANGER, 2001).

6.4.1.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Não há estudos que comprovem a eficácia e a segurança do tratamento em crianças, por isso não deve ser prescrito a crianças menores de 12 anos (SCHWABE, 1999;

BLUMENTHAL et al., 2000). Além disso, há risco de hemorragia anormal em recém-nascidos (BRATMAN et al.,2003).

Não deve ser prescrito durante a gravidez e lactação, tendo em vista que os estudos não apresentam resultados conclusivos (WHO, 1999) e que a dose posológica máxima ainda não foi estabelecida (BRATMAN et al.,2003).

A dose máxima para pacientes com hepatite severa ou doenças renais ainda não foi estabelecida (BRATMAN et al.,2003).

Não deve ser prescrito nos casos de Diabetes Tipo 2 (diabetes melito não-insulino dependente). Em um estudo conduzido para avaliar o efeito da ingestão de 120mg/dia de extrato Egb761, durante três meses, em indivíduos com quadro clínico de Diabetes Tipo 2 (Diabetes Melito não-insulino dependente), sobre função das células- β pancreáticas foi observado o aumento da depuração metabólica hepática de insulina e dos agentes hipoglicemiantes resultando na redução do metabolismo de glicose mediado por insulina e o aumento dos níveis sanguíneos de glicose (KUDOLO, 2001). Em outro estudo com indivíduos que apresentavam Diabetes Tipo 2 (diabetes melito não-insulino dependente) foi comprovado que a administração de extrato Egb761 aumenta a secreção de insulina pelas células- β pancreáticas e diminui a excreção de tromboxano B₂ (TXB₂) e prostaciclina (PGI₂), devido a inibição da agregação plaquetária (KUDOLO et al., 2002).

Em pacientes epiléticos, o uso de *G. biloba* L. aumenta a freqüência dos ataques e a perda de consciência. Há duas hipóteses: a primeira é a presença da neurotoxina ginkgotoxina (4-o-metilpiridoxina) que é uma antivitamina B₆ presente nas folhas e, conseqüentemente nas preparações farmacêuticas; a segunda é a atividade sobre os receptores GABA atuando como antagonista dos receptores benzodiazepínicos aumentando a freqüência dos ataques epiléticos (GRANGER, 2001; BRATMAN et al.,2003).

6.4.1.9. Interações medicamentosas.

Foi verificado, através de estudos clínicos, que a associação de *G. biloba* L. com outros fármacos tem causado interações medicamentosas clinicamente importantes (Quadro 16). Estas interações podem ocorrer devido à inibição do FAP, efeito aditivo sobre o mecanismo da coagulação ou devido à indução do sistema enzimático citocromo P450, causando diminuição nos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados por este sistema (ERNST, 2000; BIFFIGNANDI et al., 2000).

Em um estudo foi testado o efeito do extrato Egb761 sobre do sistema enzimático citocromo P450. O extrato se mostrou potente inibidor das CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4. A fração terpenóide do extrato Egb761 inibiu somente o CYP2C9 e a fração flavonóide inibiu CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4 (GAUDINEAU et al., 2004). Isto significa que os fármacos metabolizados por estas enzimas quando administrados concomitantemente com preparações contendo ginko, pode sofrer alterações farmacocinéticas clinicamente importantes.

O uso concomitante de extrato de *G. biloba* L. com medicamentos de ação hipotensora (diuréticos, bloqueadores alfa e beta adrenérgicos) deve ser realizado sob supervisão médica (IZZO e ERNST, 2001). O extrato de *G. biloba* L. pode induzir o sangramento espontâneo quando usado cronicamente em associação com ácido acetilsalicílico (LY et al., 2002). Medicamentos antitrombolíticos não devem ser usados em associação com o extrato de *G. biloba* L devido à atividade inibidora do FAP (CUPP, 1999; IZZO e ERNST, 2001; WAYNE, 2001). Interação entre ibuprofeno e outros AINES com *G. biloba* L. pode causar sangramento espontâneo e hemorragia cerebral fatal, pois o gincólídeo B é um potente inibidor PAF, sendo este efeito provavelmente intensificado pela ação de inibição do fator de agregação plaquetária TXA2 – dependente do ibuprofeno (MEISEL et al., 2003).

Quadro 16. Relatos de interações medicamentosas entre apresentações contendo com *Ginkgo biloba* L. com outros fármacos administrados concomitantemente.

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências
Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, Paracetamol (AINES).	Sangramento espontâneo Hemorragia cerebral fatal	Inibição do PAF	CUPP, 1999; KLEPSEK e KLEPSEK, 1999; BERMAN, 2000; LY et al., 2002; MEISEL et al., 2003; IZZO et al, 2004
Diltiazem	Inibi a formação do metabólico ativo (N-dimetil diltiazem)	Inibição do mecanismo básico do CYP3A	OHNISHI et al, 2003;
Diuréticos (tiazida)	Hipertensão	Desconhecido	RICHARD, 1999; BERMAN, 2000; IZZO e ERNST, 2001; IZZO et al., 2004
Ergotamina e cafeína	Hematoma subdural bilateral	Desconhecido	CUPP, 1999; KLEPSEK e KLEPSEK, 1999; BERMAN, 2000; IZZO e ERNST, 2001;

Quadro 16. Relatos de interações medicamentosas entre apresentações contendo com *Ginkgo biloba* L. com outros fármacos administrados concomitantemente (continuação).

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências
Heparina	Hematoma subdural bilateral	Efeito aditivo sobre o mecanismo da coagulação	MILLER, 1998.
Trazodona	Coma (Escala de Glasgow 6/15)	↑ da atividade dos receptores GABA	IZZO e ERNST, 2001;
Warfarina	Hematoma subdural bilateral Hemorragia intracerebral	Efeito aditivo sobre o mecanismo da coagulação	MATTHHEWS, 1998; CUPP, 1999; IZZO e ERNST, 2001; WAYNE, 2001; IZZO, et al, 2004

6.4.1.10. Reações adversas.

Os principais efeitos adversos relatados são: problemas gastrintestinais (irritação gastrintestinal leve e náusea), reações cutâneas alérgicas, dor de cabeça, ansiedade, agitação e distúrbios do sono (GRANT, 1999; KLEPSEK e KLEPSEK, 1999; WHO, 1999; CAPASSO et al., 2000; BLUMENTHAL et. al. 2000).

Até o presente momento não há relatos de mutagênese, carcinogênese, teratogênese e embriotoxicidade observados após o uso terapêutico de extrato de *G. biloba* L. (BILIA, 2002).

Pode alterar o tempo de protrombina, por inibir a síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente alterar os resultados dos exames laboratoriais (MILLER, 1998).

6.4.1.11. Superdose.

Não foram encontrados relatos relacionados à superdosagem na administração do extrato de *G. biloba* L, mas caso ocorra ingestão acidental ou sobredose, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve receber orientação médica.

6.4.2. *Hypericum perforatum* L. (erva-de-São-João ou hipérico).

6.4.2.1. Identificação do medicamento.

- Nomenclatura oficial botânica: *Hypericum perforatum* L
- Sinonímia popular: hipérico, erva-de-São-João.
- Forma farmacêutica: formas farmacêuticas destinadas à administração oral, preparadas com extrato padronizado em hipericinas totais. Estas formas farmacêuticas devem garantir doses diárias de 0,9 – 2,7mg de hipericina no extrato padronizado. Extratos padronizados em hiperforina (0,5 – 5%) também apresentam eficácia clínica.
- Via de administração: oral.

6.4.2.2. Características farmacológicas.

H. perforatum possui no mínimo nove grupos de substâncias que contribuem para atividade farmacológica dos medicamentos preparados com extratos padronizados dessa planta (HENDERSON et al, 2002). A hipericina e a hiperforina são os constituintes que apresentam maior volume de estudos e, por isso, os extratos encontrados no mercado são padronizados nestes dois constituintes (PARFITT, 1999; HENDERSON et al, 2002).

O mecanismo de ação inicialmente proposto *in vitro* para o extrato bruto, foi a ação inibitória de monoamino oxidases (MAO_A e MAO_B) da hipericina (SUZUKI et al., 1984). No entanto, estudos farmacocinéticos, em voluntários saudáveis, demonstraram que os níveis sanguíneos de hipericina são de magnitude muito abaixo das concentrações necessárias para a inibição da MAO (10^{-3} mol/L, para hipericina e 10^{-4} mol/L, para o extrato bruto) (STAFFELDT et al, 1994; THIEDE e WALPER, 1994).

Um outro possível mecanismo de ação é a modulação da produção das citocinas, devido a supressão da liberação da interleucina-6 que modula a liberação de cortisol (THIEDE e WALPER, 1994). Um potencial mecanismo é o aumento da modulação cerebral de glicocorticóides. O extrato LI160 reduz a concentração intracerebral de glicocorticóides possivelmente pela ação de indução da expressão da glicoproteína-P (MURCK et al, 2004).

Estudos em modelos animais de depressão demonstraram que o efeito do *H. perforatum* L. é bloqueado pela administração de antagonistas serotoninérgicos (GAMBARA et al., 1999) e que o tratamento subcrônico causa diminuição na regulação de receptores β -

adrenérgicos e um aumento na regulação de receptores serotoninérgicos em córtex frontal de ratos, de forma semelhante ao que ocorre após administração crônica de antidepressivos tricíclicos (MÜLLER et al., 1997 e 1998).

Extratos com diferentes concentrações de hipericina, hiperforina ou flavonóides, atuam em diferentes sistemas neuronais relacionados à fisiopatologia da depressão (BHATTACHARYA et al., 1998; BUTTERWECK et al., 1998; CALAPAI et al., 1999; BUTTERWECK et al., 2000). Estudos *in vitro*, utilizando extratos ricos em hiperforina, demonstraram tanto a inibição da recaptação de serotonina por células peritoneais, quanto a inibição do efeito contrátil deste neurotransmissor sobre íleo isolado de cobaia, indicando que alguns efeitos centrais de *H. perforatum* possam ser mediados por receptores 5-HT₃ e 5-HT₄ (CHATTERJEE et al., 1998a), enquanto experimentos realizados com extratos ricos em hipericina, em modelos animais, relacionaram a atividade destes extratos a uma ativação do sistema dopaminérgico (BUTTERWECK et al. 1997; GAMBARA et al. 1999).

Vários relatos demonstram que extratos de *H. perforatum* são inibidores inespecíficos da recaptação neuronal de aminas biogênicas e aminoácidos neurotransmissores. Singer⁵ e colaboradores (1999) demonstraram, através de experimentos em plaquetas, que o efeito da inibição da recaptação de serotonina está relacionado com a elevação do Na⁺ intracelular. Chatterjee e colaboradores (1998a) acreditam que a hiperforina possa ser um modulador de canais iônicos ou que o efeito final observado seja mediado via mecanismos de transdução de sinal. Wonnemann e col. (2000)⁶ demonstraram que a hiperforina atua sobre as vias de condução de sódio, parecendo ativar trocadores de Na⁺/H⁺. Buchholzer⁷ e colaboradores (2002) demonstraram efeito não específico em terminais pré-sinápticos, desta forma, explicando a inibição não seletiva para recaptação de neurotransmissores incluindo colina, GABA e glutamato e também a indução de monoaminas, aminoácidos e acetilcolina (MENNINI et al. 2004)

⁵ SINGER, A.; WONNEMANN, M.; MULLER, W. E.; Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na⁺. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 290, n. 3, 1363 – 1368, 1999 *apud* MENNINI, T.; GOBBI, M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. **Life Science**, v. 75, p. 1021 – 1027, 2004.

⁶ WONNEMANN, M.; SINGER, A.; MULLER, W. E. Inhibition of synaptosomal uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by hyperforin, a major constituent of St. John's Wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways. **Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 2, p. 188 – 197, 2000 *apud* MENNINI, T.; GOBBI, M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. **Life Science**, v. 75, p. 1021 – 1027, 2004.

⁷ BUCHHOLZER, M. L.; DVORAK, C.; CHATTERJEE, S. S.; KLEIN, J. Dual modulation of striatal acetylcholine release by hyperforin, a constituent of St. John's wort. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 301, n. 2, 714 – 719, 2002 *apud* MENNINI, T.; GOBBI, M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. **Life Science**, v. 75, p. 1021 – 1027, 2004.

Existem poucos estudos relacionados à farmacocinética dos constituintes químicos ativos do hipérico. O quadro 17 apresenta os dados obtidos em um estudo farmacocinético da administração de dose única de 900 mg, em humanos, dos extratos LI160 (0,3 % de hipericina), WS5573 (0,5% de hiperforina) e WS5572 (5% de hiperforina).

Quadro 17. Dados farmacocinéticos de extratos padronizados de *H. perforatum* L.

Extrato	LI 160 (n=13) ^a (hipericina)	WS 5573 (n=7) ^b (hiperforina)	WS 5572 (n=9) ^b (hiperforina)
Parâmetros Farmacocinéticos			
C_{max}(mg/L)	0,018 ± 0,004	0,018 ± 0,003	0,3 ± 0,0232
t_{max}(h)	7,1 ± 3	3,9 ± 0,6	2,9 ± 0,3
t_{1/2}(h)	27,8 ± 3,2	9,1 ± 0,5	7,2 ± 0,3
ASC_{0-∞} (mg*h/L)	0,435 ± 0,1	0,227 ± 0,028	3,352 ± 0,329
Cl (L/h)	2,7 ± 0,4	19,62 ± 1,9	15,96 ± 1,02

FONTE: ^a BROCKMÖLLER et al., 1997; ^b BIBER et al., 1998.

6.4.2.3. Resultados de eficácia.

A maioria dos estudos clínicos relatados foi realizada com medicamentos à base de um extrato denominado LI160, o qual consiste no extrato seco, preparado com as partes aéreas da planta extraída com metanol/água (80 %), padronizada em cerca de 0,3 % de hipericina (LINDE et al., 1996). Mas, extratos padronizados em hiperforina também apresentam eficácia clínica (LAAKMANN et al., 1998, PHILIPP et al., 1999). A seguir, estão apresentados resumos dos principais estudos clínicos (Quadro 18).

Quadro 18. Estudos randomizados duplo-cego versus pacientes tratados com antidepressivos tricíclico e IRSS.

Autor	Duração (semanas)	Critério de inclusão	Dosagem (mg hipericina) [n]	Eficácia (HAMD, CGI)	Tolerabilidade
Harrer (1994) ⁸	4	CID-10: F32.2; HAMD 16-20	900mg/dia (2,7) [51]75mg/dia maprotilina [51]	LI160 = maprotilina	LI160 = maprotilina
Wheatley (1997) ⁹	6	DSM-IV: depressão severa, HAMD 17-24	900mg/dia (0,96) [83]75mg/dia amitriptilina [73]	LI160 = amitriptilina	LI160 > amitriptilina
Vorbach (1997) ¹⁰	6	DSM-III-R: depressão severa; HAMD > 16	1800mg/dia (1,8) [107]150mg/dia imipramina [102]	LI160 = imipramina	LI160 > imipramina
Brenner et al., (2000) ¹¹	6	DSM-III-R: depressão severa; HAMD > 17	900mg/dia [15]75mg/dia sertralina [15]	LI160= sertralina	LI160= sertralina

Abreviações:

∅ estudo realizado sem grupo placeb

o.

CGI: Clinical Global Impression

HAMD: Hamilton Depression Rating Scale

* Hyperiforce®: comprimidos com c.a. 60mg de extrato (4-5:1)

Em 1998 Laakman realizou um estudo duplo-cego entre extrato WS5573 e WS5572, ambos padronizados em hiperforina, versus placebo. Este estudo avaliou a eficácia de 900 mg/dia do extrato WS5573 em 49 pacientes e 900 mg/dia do extrato WS5572 em 49 pacientes que apresentavam depressão leve a moderada. Para avaliar a eficácia foi utilizada a escala de depressão de Hamilton (HAMD). De acordo com os resultados obtidos a eficácia do extrato WS5572 foi superior ao extrato WS5573 quando comparados com o placebo (RATES et al., 2001).

⁸ HARRER, G.; HOHNNER, W.; PODZUWEIC, H., Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared with naproline: a multicenter double-clinical study. **J. Ger. Psychiatry Neurol.**, v. 7, suppl. 1, p. 24 – 85, 1994 *apud* RATES, S.; VIANA, A.; ANDREAZZA, R.; DALLÁGNOL, R.; VON POSER, G. *Hypericum perforatum: Elementos para o uso racional. Revista Anfarmag*, n. 9, Encarte n. 9, Out/Nov/Dez, 2001.

⁹ 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 *apud* RATES, S.; VIANA, A.; ANDREAZZA, R.; DALLÁGNOL, R.; VON POSER, G. *Hypericum perforatum: Elementos para o uso racional. Revista Anfarmag*, n. 9, Encarte n. 9, Out/Nov/Dez, 2001.

¹⁰ VORBACH, E. U.; HUBNER, W. D.; ARNOLDT, K. H. Effectiveness and tolerance of the Hypericum extracts LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. **Journal of Ger. Psychiat.Neuropharmacol.**, s.1, p. s19 – 23, 1997 *apud* RATES, S.; VIANA, A.; ANDREAZZA, R.; DALLÁGNOL, R.; VON POSER, G. *Hypericum perforatum: Elementos para o uso racional. Revista Anfarmag*, n. 9, Encarte n. 9, Out/Nov/Dez, 2001.

¹¹ BRENNER, R.; AZBEL, V.; MADHUSOODANAN, S.; PAWLOWSKA, M. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study. **Clinic. Theraphy**, v. 22, n.4, p. 411 – 419, 2000 *apud* RATES, S.; VIANA, A.; ANDREAZZA, R.; DALLÁGNOL, R.; VON POSER, G. *Hypericum perforatum: Elementos para o uso racional. Revista Anfarmag*, n. 9 Encarte n. 9, Out/Nov/Dez, 2001.

Para comparar a eficácia e a tolerância do extrato ZE117 (Hyperiforce®) de *H. perforatum* L. e imipramina foi realizado um estudo em 324 pacientes com depressão leve a moderada. O desenho do estudo foi randomizado, multicêntrico, duplo-cego grupo paralelo. A posologia administrada foi de 75mg de imipramina diariamente e extrato ZE117 duas vezes por dia durante 6 semanas. Para avaliar a eficácia foi utilizada a escala de depressão de Hamilton (HAMD) e escala global de impressão clínica (CGI). De acordo com os resultados obtidos 157 pacientes, que foram tratados com extrato ZE117, apresentaram diminuição de 22,4 para 12,00 na escala de depressão de Hamilton enquanto que 167 pacientes tratados com imipramina apresentaram diminuição de 22,1 para 12,75 na escala HAMD. Já na escala global de impressão clínica, os pacientes tratados com extrato ZE117 apresentaram uma pontuação de 2,22 e os tratados com imipramina 2,42. Desta forma este estudo conclui que o extrato ZE117 é terapeuticamente equivalente a imipramina no tratamento de depressão leve a moderada (WOELK, 2000).

Para avaliar a eficácia do extrato ZE117 (500mg/dia) de *H. perforatum* L. comparado com fluoxetina (20mg/dia) foi realizado um estudo randomizado duplo-cego com 240 pacientes com diagnóstico de depressão leve a moderada por seis semanas. Dos 240 pacientes, 114 foram tratados com fluoxetina e 117 tratados com extrato ZE117. A eficácia foi avaliada pela diminuição da escala de depressão de Hamilton (HAMD). De acordo com os resultados, pacientes tratados com extrato ZE117 com diagnóstico de depressão leve a moderada que apresentavam também ansiedade tiveram uma maior diminuição da escala de depressão de Hamilton (HAMD), eventos adversos ocorreram em 25% dos pacientes tratados com fluoxetina e 14% dos pacientes tratados com extrato ZE117. Pode-se concluir que o extrato ZE117 é equivalente a fluoxetina no tratamento de depressão leve a moderada (FRIEDE et al., 2001).

A eficácia do extrato WS5572 de *H. perforatum* L. foi avaliada durante 42 dias em um estudo multicêntrico, placebo controlado, duplo-cego com 72 pacientes com diagnóstico de depressão leve a moderada. Trinta e sete pacientes foram tratados com 300mg 3 vezes ao dia do extrato WS5572 e os outros trinta e cinco pacientes recebem dose equivalente de placebo. Para avaliar a eficácia foi utilizada a escala de depressão de Hamilton (HAMD) e da escala de impressão clínica (CGI). Os resultados obtidos foram satisfatórios em relação à escala de depressão infantil (CDRS-R) e escala de impressão clínica (CGI) e demonstrou que o extrato WS5572 é eficaz e bem tolerado no tratamento de depressão leve a moderada (KALB et al., 2001).

Um estudo multicêntrico, randomizado, placebo controlado com duração de 6 semanas foi realizado para avaliar a eficácia do extrato LI160 (600mg/dia) de *H. perforatum* L. em 151

pacientes com diagnóstico de depressão leve a moderada comparado com placebo. A eficácia foi avaliada pela diminuição da escala de depressão de Hamilton (HAMD) e fator de ansiedade somática (HAMA-SOM). De acordo com os resultados comparativos entre o extrato LI160 e o placebo demonstraram que o extrato LI160 obteve uma redução significativa tanto na escala de depressão de Hamilton quanto no fator de ansiedade somática (HAMA-SOM) podendo-se concluir que o extrato LI160 é eficaz nos tratamentos de depressão leve a moderada (VOLZ et al.; 2002).

Para avaliar a eficácia do extrato hidroalcoólico (WS5570) de *H. perforatum* L., na depressão leve a moderada, foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado. A dose 300mg do extrato WS5570 foi administrada três vezes ao dia em 186 pacientes e em 189 pacientes foi administrado placebo durante 6 semanas. Para avaliar a eficácia foi utilizada a escala de depressão de Hamilton (HAMD) e escala de depressão Montgomery-asberg. De acordo com os resultados obtidos da comparação entre o placebo e o extrato WS570 houve uma redução significativa nos resultados totais da escala de depressão de Hamilton (HAMD) e escala de depressão Montgomery-asberg (LECRUBIER et al., 2002).

Um estudo piloto avaliou a eficácia do *H. perforatum* L., durante oito semanas, no tratamento de 33 jovens entre 6 a 16 anos com diagnóstico de depressão moderada. Inicialmente foi administrado 150mg do extrato três vezes ao dia, se em quatro semanas não houvesse resposta ao tratamento a dose seria aumentada para 300mg três vezes ao dia. Os critérios de avaliação foram a escala de depressão infantil (CDRS-R) e escala de impressão clínica (CGI). De acordo com os resultados obtidos depois de quatro semanas de tratamento 22 jovens tiveram a dose diária aumentada para 300mg três vezes ao dia, os demais permaneceram com a posologia inicial. Dos 33 jovens avaliados, 25 responderam ao tratamento até a oitava semana sendo o extrato de *H. perforatum* L. bem tolerado, além disso, foram observados resultados satisfatórios em relação à escala de depressão infantil (CDRS-R) e da escala de impressão clínica (CGI). Desta forma concluindo que o extrato de *H. perforatum* L. é eficaz no tratamento de depressão moderada juvenil (FINDLING et al.; 2003).

Uma meta-análise abrangendo trinta e três estudos concluiu que *H. perforatum* L. mostrou-se tão eficaz nos quadros clínicos de ansiedade, depressão quanto os antidepressivos. O estudo foi feito comparando a eficácia e segurança do *H. perforatum* frente a antidepressivos sintéticos e placebo no tratamento de depressão (RODER et al., 2004).

Um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, foi realizado para demonstrar que o extrato de *H. perforatum* L. não é inferior a sertralina nos tratamentos de depressão moderada. Um total de 241 pacientes com o diagnóstico de depressão moderada foram tratados, sendo 123 tratados com 612 mg do extrato e 118 tratados com 50 mg com sertralina, por um período de 6 meses. Para avaliar a eficácia foi utilizada a escala de depressão de Hamilton (HAMD). De acordo com os resultados obtidos na avaliação feita após 12 semanas de tratamento demonstrou que a diminuição na escala de depressão de Hamilton tanto para o extrato como para sertralina foi quase idêntica tendo uma diferença média de 0,1995 desta forma comprovando que o tratamento com extrato de *H. perforatum* L. não é inferior a sertralina. Além disso, demonstrou que o extrato é bem tolerado nos tratamentos de depressão moderada (GASTPAR et al., 2005).

6.4.2.4. Indicações.

O extrato de *H. perforatum* L. é indicado nos estados depressivos leves a moderados de acordo com CDI 10 categoria F32.0 e F32.1 (VOLZ, 1997; BLUMENTHAL, 1998; LINDE et al, 1999; PARFITT, 1999; GASTER & HOLROYD, 2000; LAAKMANN et al, 2002; BRASIL, 2004).

6.4.2.5. Contra-indicações.

É contra indicado durante a gravidez, devido às propriedades emenagogas e abortivas (REY e WALTER, 1998; KLEPSEK e KLEPSEK, 1999). Também é contra-indicado durante a amamentação, pois pode causar cólica, sonolência e letargia no recém-nascido. A variação percentual observada no estudo em relação à quantidade de leite materno produzido e peso corporal do recém-nascido não foram significantes, mas houve decréscimo na quantidade de leite materno produzido e no peso corporal do recém-nascido (LEE et al, 2004).

Os clínicos devem examinar seus pacientes com histórico de hipomania ou mania antes de prescrever o uso de hipérico para tratamento da depressão, tendo em vista que o extrato de *H. perforatum* L. pode vir a desencadear hipomania, mania, ou aumentar o ciclo de estados comportamentais, particularmente em pacientes com desordem bipolar oculta (NIERENBERG et al. 1999). Nestes casos, pode haver um aumento no risco de suicídio.

Contra-indicado para pacientes com hepatite tipo C crônica devido à metabolização (JACOBSON et al. 2001).

6.4.2.6. Posologia.

A dose diária total recomendada é de 0,9 – 2,7mg de hipericinas no extrato padronizado (BRASIL, 2004). A dose diária inicial recomendada é de 500 – 1000mg/dia de extrato padronizado e após a observação de resposta positiva ao tratamento a dose mínima recomendada é de 300 - 600mg/dia (SCHULZ, et al., 1998).

6.4.2.7. Advertências.

O uso de filtro solar durante o tratamento com o extrato padronizado de *H. perforatum* L. é recomendado, principalmente para pessoas de pele sensível, tendo em vista que altas concentrações sanguíneas de hipericina podem causar fotossensibilidade após exposição direta prolongada à luz solar (ESCOPE, 1997; BLUMENTHAL, 1998; KAPUSTA e DUSEK 2003; RODRIGUEZ-LANZA, et al., 2003).

Não deve ser prescrito juntamente com outros fármacos antidepressivos, tendo em vista que ainda não há estudos suficientes para comprovar o mecanismo de ação e os efeitos sinérgicos, podendo ocorrer sinergismo de efeitos adversos (GRANT, 1999). Pode precipitar crises de hipomania e mania em pacientes com desordem bipolar oculta (NIERENBERG et al., 1999). O intervalo entre o término do tratamento com *H. perforatum* L. e o reinício de tratamento com outro antidepressivo deve ser de 2 semanas (CUPP, 1999).

Não é recomendado operar máquinas pesadas, dirigir ou exercer funções que requeiram estado de alerta, durante todo o tratamento com preparações contendo hipérico.

6.4.2.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Não deve ser prescrito durante a gravidez e lactação (DICARLO et al., 2001).

Não deve ser prescrito para pacientes com hepatite tipo C crônica. Para determinar a eficácia e atividade antiviral da hipericina em pacientes com hepatite tipo C crônica foi realizado um estudo com 19 pacientes durante oito semanas. A posologia administrada em 12 pacientes foi de 0,05mg de hipericina e em sete pacientes 0,10mg, por peso corporal, uma vez ao dia. Os resultados mostraram que 18 pacientes apresentaram reações de fototoxicidade (JACOBSON, et al. 2001).

Paciente jovens entre 6 e 16 anos com diagnóstico de depressão leve a moderada e tratados com hipérico responderam bem a um tratamento de 8 semanas (FINDLING et al., 2003).

6.4.2.9. Interações medicamentosas.

Foi verificado, através de estudos clínicos, que a associação de *H. perforatum* L. com outros fármacos tem causado interações medicamentosas (Quadro 19). Esta interação é devido à indução do sistema enzimático citocromo P450, causando diminuição nos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados por este sistema (ERNST, 1999; BIFFIGNANDI e BILIA et al., 2002). *H. perforatum* L não altera a atividade do CYP2C9, CYP1A2 ou CYP2D9, mas possui afinidade de indução seletiva na atividade de CYP3A responsável pelo metabolismo de primeira passagem de alguns fármacos na parede intestinal e no fígado, desta forma podendo reduzir o efeito terapêutico de alguns fármacos que são metabolizados pelo CYP3A (WANG et al, 2001). Além da indução do sistema enzimático citocromo P450, também pode ocorrer inibição de outras isoenzimas e alteração no metabolismo de fase II (sulfonação, acetilação ou glucoronidação) (RATES et al, 2001). A redução da biodisponibilidade de alguns fármacos co-administrados com *H. perforatum* L. pode ocorrer devido à atividade indutora da glicoproteína P, ocasionando a redução na absorção intestinal (RIESGO, 2000).

A associação de *H. perforatum* L. com fármacos IMAOs pode causar crises hipertensivas e hiperpiréticas severas devido ao aumento da concentração sináptica de serotonina por inibição sinérgica da captação neuronal de neurotransmissores e monoaminoxidase tipo A causando a síndrome serotoninérgica, e por este mesmo motivo não deve ser associado com inibidores da recaptção de serotonina. (GORDON, 1998; LANZ et al., 1999; BARBANEL et al., 2000; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al., 2001; DICARLO et al., 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al., 2002).

A ativação de enzimas do sistema P450 estimula a metabolização de antidepressivos tricíclicos, bem como outros produtos, como antimicóticos azólicos, bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, verapamil), carbamazepina, dofetilida, donepezil, dronabinol, eritromicina, fentanil (FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al., 2001; MURPHY, 2002.).

A associação de *H. perforatum* L. com ciclosporina pode aumentar o seu metabolismo por indução enzimática. A concentração de ciclosporina diminui, resultando em rejeição de transplante. Interação semelhante pode ocorrer com sirolimus e tacrolimus (REY, et al., 1998; ERNST, 1999; YUE et al., 2000; FUGH-BERMAN, 2000; BARONE et al., 2000; BREIDENBACH et al., 2000; MAI et al., 2000; RUSCHITZKA et al., 2000; BARNES et al., 2001; DICARLO et al., 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al., 2002; MURPHY, 2002; BAUER et al., 2003).

Quadro 19. Interações medicamentosas entre preparações contendo *H. perforatum* L. com outros fármacos administrados concomitantemente.

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Anticoagulante (femprocumona)	↓ Concentração plasmática ↓ Área sob curva (ASC) Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução enzimática hepática (CYP2C9)	MAUERER et al., 1999; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002
Anticoagulante (varfarina)	↓ Concentração plasmática ↓ Efeito anticoagulante sendo necessário aumentar as doses de varfarina	Indução enzimática hepática	KAMINSKY e ZHANG, 1997; ERNST, 1999; FUGH-BERMAN, 2000; YUE et al, 2000; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002; JIANG et al.. 2004
Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina).	↓ Concentração plasmática Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução enzimática hepática (CYP2C9)	FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; MURPHY, 2002.; ZHOU, et al. 2004
Antidepressivos (amitriptilina)	↓ Concentração plasmática, plasmática ↓ Área sob curva (ASC)	Indução enzimática hepática	ROOTS, 2000; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; ZHOU et al. 2004
Anti-histaminicos (fexofenadina, terfenadina)	↓ Concentração plasmática	Indução enzimática hepática	ZHOU, et al. 2004
Contraceptivos orais (etinilestradiol, desogestrel)	↓ Concentração plasmática Sangramento intermenstrual Risco de gravidez	Indução enzimática hepática (CYP3A4 e CYP1A2)	ERNST, 1999; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002; PFRUNDE et al, 2003. HALL et al, 2003; ZHOU, et al. 2004

Quadro 19. Interações medicamentosas entre preparações contendo *H. perforatum* L. com outros fármacos administrados concomitantemente (continuação).

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Digoxina	↓ Concentração plasmática ↓ Área sob curva (ASC) Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução do transporte da glicoproteína-P intestinal	JOHNE et al, 1999; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002; MURPHY, 2002; MUELLER et al., 2004; ZHOU et al. 2004
Imunossupressores (Tacrolimus, ácido micofenólico)	↓ Concentração plasmática, ↓ Área sob curva (ASC), Risco de rejeição transplante renal	Indução enzimática hepática (CYP3A4) Indução da glicoproteína-P intestinal	MAI et al, 2003, ZHOU et al. 2004.
Imunossupressores (Ciclosporina)	↓ Concentração plasmática, Risco de rejeição transplante renal	Indução enzimática hepática (CYP3A4) Indução da glicoproteína-P intestinal	ERNST, 1999; YUE et al, 2000; FUGH-BERMAN, 2000; BARONE et al., 2000; BREIDENBACH et al, 2000; MAI et al, 2000; RUSCHITZKA et al, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002; MURPHY, 2002; BAUER et al, 2003; ZHOU, et al. 2004
Inibidores da topoisomerase I (irinotecano)	↓ Concentração plasmática e atividade metabólica, Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução enzimática hepática (CYP3A4)	MATHIJSEN et al., 2002; ZHOU, et al. 2004
Inibidores de protease de HIV (Indinavir, lopinavir, ritonavir).	↓ Concentração plasmática Risco de perda da supressão do HIV	Indução enzimática hepática (CYP3A4) Indução da glicoproteína-P intestinal	PISCITELLI et al, 2000; BARNES et al, 2001; DI CARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; MURPHY, 2002; HENDERSON et al, 2002, CVETKOVIC e GOA, 2003; ZHOU, et al. 2004

Quadro 19. Interações medicamentosas entre preparações contendo *H. perforatum* L. com outros fármacos administrados concomitantemente (continuação).

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Inibidores da topoisomerase I (irinotecano)	↓ Concentração plasmática e atividade metabólica, Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução enzimática hepática (CYP3A4)	MATHIJSEN et al., 2002; ZHOU, et al. 2004
Inibidores de HMG-CoA redutase (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina)	↓ Concentração plasmática e atividade metabólica, Risco de ↓ efeito terapêutico	↓ Concentração plasmática de CYP3A4 substrato do metabolismo de 1º passagem	SUGIMOTO et al., 2001; ZHOU, et al., 2004
Inibidores de transcriptase de HIV (efavirenzo, nevirapina).	↓ Concentração plasmática, Risco de perda da supressão do HIV	Indução enzimática hepática (CYP3A4), Indução da glicoproteína-P intestinal	FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; HENDERSON et al, 2002; ZHOU et al., 2004
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina).	Síndrome serotoninérgica leve Risco de ↑ incidência de reações adversas	↑ da concentração sináptica de serotonina por inibição sinérgica da captação neuronal de neurotransmissores	GORDON, 1998; LANZ et al, 1999; BARBANEL et al, 2000; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; HENDERSON et al, 2002, ZHOU et al. 2004
Nefazodona	Síndrome serotoninérgica	↑ da concentração sináptica de serotonina por inibição sinérgica da captação neuronal de neurotransmissores	LANZ et al, 1999; DICARLO et al, 2001, ZHOU et al., 2004
Omeprazol	↓ Concentração plasmática	Indução da sulfoxidação do CYP3A4 e Indução da hidroxilação do CYP2C19	WANG et al, 2004.
Paroxetina	Letargia e incoerência	↑ da concentração sináptica de serotonina por inibição sinérgica da captação neuronal de neurotransmissores	GORDON, 1998; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001.
Sertralina	Síndrome serotoninérgica	↑ da concentração sináptica de serotonina por inibição sinérgica da captação neuronal de neurotransmissores	LANZ et al, 1999; BARBANEL et al, 2000; ; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; DI CARLO et al, 200, ZHOU et al. 2004

Quadro 19. Interações medicamentosas entre preparações contendo *H. perforatum* L. com outros fármacos administrados concomitantemente (continuação).

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Teofilina	↓ Concentração plasmática Risco de ↓ efeito terapêutico	Indução enzimática hepática (CYP1A2 e CYP3A4)	HA et al, 1995; NEBEL et al, 1998; FUGH-BERMAN, 2000; BARNES et al, 2001; HENDERSON et al, 2002; MORIMOTO et al., 2004; ZHOU et al., 2004
Verapamil	Risco de ↓ efeito terapêutico pela ↓ Biodisponibilidade	↓ Concentração plasmática de CYP3A4 substrato do metabolismo de 1º passagem	TANNERGREN, et al. 2004

Há relatos de sangramento menstrual irregular e outros sintomas relacionados a hormônios com o uso concomitante de *H. perforatum* L. com estrógenos e contraceptivos orais. (ERNST, 1999; FUGH-BERMAN, 2000; YUE et al, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002; HALL et al, 2003.)

A associação de *H. perforatum* L. com antiretrovirais inibidores da protease e transcriptase do HIV diminui a concentração plasmática e, conseqüentemente, o efeito farmacológico do antiretroviral (MURPHY, 2002; FUGH-BERMAN, 2000; PISCITELLI et al, 2000; BARNES et al, 2001; DICARLO et al, 2001; IZZO e ERNST, 2001; HENDERSON et al, 2002, CVETKOVIC e GOA, 2003.)

6.4.2.10. Reações adversas.

Num estudo realizado com 3250 pacientes com depressão, 2,4 % apresentaram efeitos adversos, porém os mesmos desapareceram após a interrupção do tratamento (BLOMFIELD, 1996). Os principais efeitos adversos relatados são: irritação gastrointestinal e náusea, reações cutâneas alérgicas (eritema e coceira), boca seca, fadiga, cansaço, distúrbios do sono, agitação e tontura (SCHULZ et al., 1998; DICARLO, et al., 2001).

6.4.2.11. Superdose.

Em casos de ingestão acidental ou superdose, normalmente são observadas náusea, dores epigástricas e reações de fototoxicidade. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve receber orientação médica.

O potencial fototóxico do extrato padronizado de *H. perforatum* L. é devido ao constituinte químico hipericina (PARFITT, 1999). Este potencial fototóxico foi observado em um estudo clínico induzido por simulação da luz solar através de radiação. Em pacientes em tratamento com administração de LI160 com doses acima de 1800 mg/dia foram observadas manchas profundas na pele devido à reação de fotossensibilidade (SCHEMPP et al., 2003).

Estudos toxicológicos realizados com LI160 não relataram efeitos tóxicos em doses até 5000mg/kg. Em estudo crônico de 26 semanas realizado em ratos e cachorros em doses orais de 900 e 2700mg/kg, somente sintomas não específicos foram evidenciados, incluindo redução do peso corporal, leves alterações patológicas no fígado e rins devido à grande carga metabólica, e algumas alterações histopatológicas nas adrenais. Não foi detectado nenhum efeito na fertilidade ou reprodução (SCHEMPP et al., 2003).

6.4.3. *Piper methysticum* F (cava-cava)

6.4.3.1. Identificação do medicamento

- Nomenclatura oficial botânica: *Piper methysticum* Foster
- Sinonímia popular: cava, cava-cava.
- Forma farmacêutica: formas farmacêuticas destinadas à administração oral, preparada com extratos das partes subterrâneas padronizados em cavapironas ou cavalactonas. Estas formas farmacêuticas devem garantir doses diárias de 60 – 120mg de cavapironas no extrato padronizado.
- Via de administração: oral

6.4.3.2. Características farmacológicas

Os constituintes químicos são as lactonas lipofílicas com esqueleto ariletileno- α -pirona que conforme o padrão de substituição origina diversas α -pironas mais conhecidas como cavalactonas (BILIA et al, 2002).

Foram identificadas 18 cavalactonas, das quais seis têm maior relevância farmacológica: cavaína (1,8 %), iangonina (1,0 %), desmetoxiangonina (1,0 %), diidrocavaína (1 %), metisticina (1,2 %) e diidrometisticina (0,5 %) (ROBBERS et al., 1996; SCHULZ et al., 1998; PEPPING, 1999b; WHO, 1999; ANON, 2001; DENHAM et al., 2002; SIMÉONI et al., 2002). Também são constituintes os pigmentos flavocavaína A, B, C e óleos essenciais (BILIA et al., 2002). Os extratos padronizados de *P. methysticum* devem conter entre 30 – 70 % de cavalactonas (ANON, 2001b; BILIA et al., 2002; DENHAM, et al., 2002; WHITTON et al., 2003).

Muitos dados têm demonstrado que as cavalactonas agem em sinergismo (KELEDJIAN. et al., 1988). Porém, Linderberg & Pitule-Schödel (1990) (apud MALSCH e KIESES, 2001) relataram um efeito ansiolítico em humanos para a D, L-cavaína pura, comparável ao oxazepam. Já o trabalho realizado por Smith e col. (2001) sugere que o efeito ansiolítico, em um modelo de estresse animal, pode ser atribuído principalmente à presença de diidrocavaína. Além disso, o efeito neuroprotetor observado "in vitro" tem sido relacionado com a presença de metisticina e diidrometisticina (BACKHAUSS et al, 1992) e D, L-cavaína (SCHMIDT, 2001).

A farmacocinética de administração do extrato de *P. methysticum* tem sido avaliada em vários experimentos, observando-se que o pico de concentração plasmática ocorre em 1,8 h após a administração oral, os metabólitos são eliminados pela urina e fezes, o $T_{1/2}$ é de 9 h (RASMUSSEN et al., 1979; PEPPING, 1999b). Nem todas as cavalactonas são metabolizadas pelo fígado, sendo algumas excretadas inalteradas na urina, como é o caso da diidrocavaína, desmetoxiangonina, iangonina, tetraidroiangonina, diidroiangonina, diidrometisticina e metisticina (DUFFIELD et al., 1989).

Entre as atividades farmacológicas relatadas, podemos citar: relaxante muscular, analgésica, sedativa (KELEDJIAN et al., 1988) anticonvulsivante, anestésica (GLEITZ et al., 1996; GRUNZE et al., 2001), ansiolítica (LEHMANN et al., 1996; MALSCH e KIESES, 2001), antifúngica e antitombrolítica (SING e SINGH, 2002; WU et al., 2002) e neuroprotetora (DAVIES et al., 1992, BAUM et al., 1998). No entanto, a maioria dos relatos é originada de estudos pré-clínicos (*in vivo* e *in vitro*). Os únicos usos terapêuticos respaldados por ensaios clínicos controlados são como ansiolítico e sedativos no tratamento da ansiedade generalizada (KINZLER et al., 1991; PITTLER e ERNST, 2003; MALSCH e KIESES, 2001).

O mecanismo de ação das cavalactonas ainda não está totalmente elucidado devido à diversidade das atividades biológicas relatadas. É possível que, devido à sua característica lipofílica, as cavalactonas atuem sobre a fluidez da membrana lipídica celular, alterando a

conformação de vários receptores, agindo de maneira não seletiva (DAVIES et al., 1992). Há estudos que evidenciam ação antagonista sobre os canais de sódio, canais de cálcio tipo L, que são relacionados às ações anticonvulsivantes e estabilizadora de humor (GLEITZ et al., 1995; SINGH e SINGH, 2002; WU, et al., 2002). Também foram observados efeitos sobre os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos nos circuitos neuronais límbicos (BAUM et al., 1998) e uma ação modulatória sobre receptores GABA_A que pode ser o substrato neural do efeito ansiolítico e sedativo (BOONEN et al., 1998; SINGH e SINGH, 2002; WU et al., 2002).

O efeito sedativo pode estar associado ao antagonismo dopaminérgico em alguns pacientes. Este mecanismo pode ser responsável pelos distúrbios observados na visão e irregularidades na função hepática (SCHELOSKY et al., 1995; BOONEN et al., 1998; MESEGUER, et al., 2002).

6.4.3.3. Resultados de eficácia.

No Quadro 20 é apresentado um resumo de estudos clínicos controlados duplo-cego de pacientes com distúrbios de ansiedade. Os estudos são geralmente realizados com extratos padronizados em 70 % de cavalactonas, administrados oralmente, na dose de 100 mg de extrato (equivalente a 70 mg de cavalactonas) três vezes ao dia.

Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a eficácia do *P. methysticum* versus placebo no tratamento de ansiedade. Esta revisão reuniu 645 pacientes que preenchem o critério de inclusão – Síndrome de ansiedade – que foram avaliados de acordo com a Escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A) em estudos randomizados, duplo-cego e placebo-controlado. O resultado mostrou que os pacientes tratados com *P. methysticum* F. apresentam diminuição significativa na escala de ansiedade de Hamilton e melhora em relação aos pacientes tratados com placebo (PITLLER e ERNST, 2003).

Malsch e Kieses (2001) também sugerem que *P. methysticum* F. possa ser útil no tratamento prolongado de pacientes dependentes de benzodiazepínicos, por apresentarem um menor potencial de indução de dependência. Esta estratégia foi de certa forma, adotada na Austrália, onde a cava foi introduzida com o intuito de reduzir a dependência ao álcool de comunidades aborígenes (CAWTE, 1988). No entanto, muitos autores contra-argumentam que estes mesmos aborígenes tornaram-se adeptos da cava e que o potencial aditivo desta planta não pode ser descartado, necessitando-se de uma averiguação mais profunda. Em acordo com esta proposição está a observação de que a cava potencializa a ação de outros depressores do sistema nervoso central, não devendo ser utilizada concomitante com estas

substâncias, nem previamente a situações em que se faça necessária a utilização de anestesia geral (ANG-LEE et al., 2001).

Quadro 20: Revisão dos estudos clínicos com extrato de *P. methysticum* F.

Autor	Nº de pacientes	Critério de inclusão	Tratamento (posologia e duração)	Resultado
Bhate (1989) ^{12#}	59	Pacientes cirúrgicos	60mg/dia (WS1490) 2 dias	Melhora do humor pré-operatório
Warnecke (1990) ¹³	40	Sintomas de climatério	30 – 60mg/dia (extrato 15% cavalactonas) 56 – 84 dias	Índice Kuppermann e escala REA significativos contra placebo
Warnecke (1991) ¹⁴	40	Sintomas de climatério	210mg/dia (extrato 15% cavalactonas) 56 dias	EHMA, RED e Índice Kuppermann e escala significativos contra placebo
Kinzler (1991)	58	Síndrome de ansiedade	210mg/dia (WS1490) 28 dias	EHMA, LA, ICG e Índice LFVSI significativos contra placebo
Volz (1995) ¹⁵	101	Síndrome de ansiedade	210mg/dia (WS1490) 168 dias	EHMA, ICG e Bf-S após sete semanas melhora significativa em relação ao placebo.
Toniolo (1999)	766	Síndrome de ansiedade	100mg/dia (WS1490) 40 dias	Diminuição da escala de HAM-A, humor ansioso, tensão, insônia e sintomas de fadiga.
Malsch e Kieses (2001)	40	Síndrome de ansiedade não psicótica	50 – 300mg/dia (WS1490) 35 dias	Diminuição da escala de HAM-A

¹² BHATE, H.; GERSTER, G.; GRACZA, E. Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus *Piper methysticum* bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. **Erfahrungsheilkunde**, v. 6, p. 339 – 345, 1989 *apud* SCHULZ, V; HÄNSEL, R. TYLER, V. **Fitoterapia Racional** – Um guia de Fitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. Manole, 2002.

¹³ WARNECKE, G.; PFAENDER, H.; GERSTER, G.; GRACZA, E. Wirksamkeit von Kawa-Kawa-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. **Z. Phytother.**, v. 11, p. 81 – 86, 1990 *apud* SCHULZ, V; HÄNSEL, R. TYLER, V. **Fitoterapia racional** – Um guia de Fitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. Manole, 2002.

¹⁴ WARNECKE, G. Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. **Fortschr Med.**, v. 109, p. 119 – 122, 1991 *apud* SCHULZ, V; HÄNSEL, R. TYLER, V. **Fitoterapia racional** – Um guia de Fitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. Manole, 2002.

¹⁵ VOLZ, H.; HÄNSEL, R. Hypericum (Johanniskraut) als pflanzliches Antidepressivum. **Psychopharmakotherapie**, v. 2, p. 1 – 9, 1995 *apud* SCHULZ, V; HÄNSEL, R. TYLER, V. **Fitoterapia racional** – Um guia de Fitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. Manole, 2002.

Quadro 20: Revisão dos estudos clínicos com extrato de *P. methysticum* F. (continuação).

Autor	Nº de pacientes	Critério de inclusão	Tratamento (posologia e duração)	Resultado
Gastpar e Klimm (2003)	141	Ansiedade e tensão.	150mg/dia (WS1490) 28 dias	ICG, EAAS e Bf-S após sete semanas melhora significativa em relação ao placebo.
Boerner et al., (2003)	129	Síndrome de ansiedade	400mg/dia (LI150) 10mg/dia e (buspirona) 100mg/dia (opripramol) 42 dias	ICG, BOEAS, Bf-S, Bf-b e AL melhora significativa comparada com placebo, buspirona e opripramol. O LI150 mostrou-se mais tolerável em relação buspirona e opripramol
Cagnacci et. Al., 2003	68 Grupo A: 34 Grupo B: 15 Grupo C: 19	Síndrome de ansiedade e sintomas de climatério	3 meses A: 100mg/dia suplemento de cálcio B: 100mg/dia suplemento de cálcio + cava C: 200mg/dia suplemento de cálcio + cava	Diminuição nos sintomas do climatério, na ansiedade e depressão em todos os grupos
Geier e Konstantinowick (2004)	50	Síndrome de ansiedade não psicótica	150mg/dia (WS1490) 28 dias	↓ da escala de HAM-A e ICG, EAAS e Bf-S significativos em relação ao placebo.
Lehrl (2004)	61	Síndrome de ansiedade. Distúrbio do sono e tensão	200mg/dia (WS1490) 28 dias	↓ da escala de HAM-A e ICG e Bf-S significativos em relação ao placebo

Abreviações:

ICG: Impressões Clínicas Globais

REA: Resumo do estado de ansiedade

Bf-S: Escala de humor von Zerssen

WS1490: extrato padronizado em 70% cavapironas

BOEAS: Escala de ansiedade de Boerner

LFVSI: Lista Fischer de verificação de Sintomas Somáticos ou Efeitos Indesejados

Sf-b: escala de qualidade de sono

LA: Lista de adjetivos

RED: Resumo do Estado de Depressão

EAAS: Escala de tensão e agressão

EHMA: Escala Hamilton de Ansiedade

HAM-A: escala de ansiedade de Hamilton

AL: escala de qualidade de vida

6.4.3.4. Indicações

Tratamento de ansiedade, insônia, agitação e tensões musculares (BLUMENTHAL, 1998; PARFITT, 1999; BLUMENTHAL, 2000, ANVISA, 2004).

6.4.3.5. Contra-indicações

Período de gravidez e amamentação, nos quadros clínicos de depressão endógena (BLUMENTHAL, 1998). Crianças menores de 12 anos, doenças renais, trombocitopenia e neutropenia (ERNST, 2002) e indivíduos que apresentem hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Não deve ser administrado em pacientes com predisposição a problemas hepáticos, devido à sua hepatotoxicidade (SINGH e SINGH, 2002; WU et al., 2002).

6.4.3.6. Posologia

Doses diárias recomendadas de 60 – 120mg de cavalactonas (BLUMENTHAL, 2000; ANVISA, 2004). A posologia recomendada não deve ser excedida, máximo 300mg/kg/dia.

6.4.3.7. Advertências

Não fazer uso sem acompanhamento médico. Doses elevadas podem causar sonolência, por isso não é recomendado operar máquinas pesadas, dirigir ou exercer funções que requeiram estado de alerta (LEHMANN et al., 1996; BLUMENTHAL, 2002; ERNST, 2002).

Indivíduos que apresentam doença de Parkinson, psoríase e asma, devem consultar especialistas antes de fazer uso do *P. methysticum* F. (IZZO e ERNST, 2001; CONNOR et al., 2001).

P. methysticum quando administrado por longos períodos pode causar hepatotoxicidade (LY et al., 2002; SARDESAI, 2002).

Foi observado que a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas com *P. methysticum* pode causar letargia, desorientação e dilatação da pupila, pois o *P. methysticum* potencializa os efeitos do álcool (GRANT, 1999; SINGH & SINGH, 2002; WU et al, 2002).

6.4.3.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Não há estudos que comprovem a eficácia do tratamento em crianças, por isso não deve ser administrado em crianças menores de 12 anos (ERNST, 2002).

Pacientes com histórico de problemas hepáticos, ou quadro clínico associado a problemas hepáticos, devem consultar especialista antes de iniciar o tratamento (SINGH e SINGH, 2002; WU, et al., 2002; ESTES et al., 2003; GOW et al., 2003).

Indivíduos que apresentam doença de Parkinson devem consultar um especialista antes de fazer uso do *P. methysticum* devido ao efeito miorrelaxante e bloqueio dopaminérgico provocando distonia e discinesia. Nos casos de asma, devem consultar um especialista devido ao efeito miorrelaxante, e nos casos de psoríase, devem consultar um especialista devido à dermatopatia (IZZO e ERNST, 2001; CONNOR et al., 2001).

6.4.3.9. Interações medicamentosas.

Desde 1996, há relatos na literatura científica de interações medicamentosas com *P. methysticum* F. (Quadro 21).

Quadro 21. Interações medicamentosas *P. methysticum* F.

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Alprazolam	↑ dos efeitos de sedação Estado de semi-coma	Sinergismo com as ações do ácido gama-aminobutíricos nos receptores GAMA	ALMEIDA e GRIMSLEY, 1996; CUPP, 1999; WAYNE, 2001.
Benzodiazepínicos	Depressão do SNC, Letargia, desorientação e estado de semi-coma	Sinergismo com as ações do ácido gama-aminobutíricos nos receptores GAMA Inibição da CYP450	ALMEIDA e GRIMSLEY, 1996; GRANT, 1999; WAYNE, 2001
Cimetidina	Letargia e desorientação	Inibição da CYP450	ALMEIDA e GRIMSLEY, 1996; CUPP, 1999.
Estriquinina	Antagonista do efeito letal	Relaxante muscular central	KELEDIJAN et al, 1988; GLEITZ et al., 1995; GRANT, 1999
Levodota	↓ eficácia em pacientes com Mal de Parkinson.	Antagonismo dopaminérgico	ANON, 1998. GRANT, 1999.

Quadro 21. Interações medicamentosas *P. methysticum* F. (cont.)

Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo de ação	Referências bibliográficas
Paracetamol	Hepatotoxicidade	Inibição da cicloxigenase (COX-2)	WU et al, 2002.
Terasozin	Letargia e desorientação	Inibição da CYP450	ALMEIDA e GRIMSLEY, 1996; CUPP, 1999.

Muitas destas interações são associadas à inibição de enzimas do citocromo P-450 (CYP450). Foi observado, em um estudo das ações das seis principais cavalactonas sobre as enzimas CYP450, que a inibição do CYP1A2 ocorre com desmetoxiangonina; de CYP2C19 com diidrometistina, desmetoxiangonina, e metistina; e de CYP3A4 com diidrometistina e metistina. (ZOU et al, 2002).

A inibição das enzimas CYP450 pelo extrato de *P. methysticum* e por cavalactonas isoladas também foi investigada em microsomas hepáticos humanos (MATHEWS et al., 2002). O extrato causa a inibição significativa nas atividades de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4 enquanto as atividades CYP2A6, CYP2C8, e CYP2E1 não são afetadas. Quando a cavaína não inibiu CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4, havia uma inibição significativa de CYP2C9 por metistina, diidrometistina, e desmetoxiangonina; de CYP2C19 por diidrometistina; de CYP2D6 por metistina; e de CYP3A4 por desmetoxiangonina, diidrometistina e metistina. A potente inibição de CYP3A4 por *P. methysticum* F e de diversas cavalactonas isoladas foi demonstrada em vários estudos. Isto indica que *P. methysticum* tem um potencial elevado para causar interações do fármaco com a inibição das enzimas CYP450 responsáveis para o metabolismo de um grande número de fármacos (MATHEWS, et al., 2002; UNGER et al., 2002).

De acordo com o estudo de revisão feito por Pepping (1999b) e posteriormente por Bilia e colaboradores em 2002, as cavalactonas em razão da sua atividade depressora sobre o sistema nervoso central podem potencializar os efeitos de outros fármacos que atuam sobre esse sistema, como benzodiazepínicos e barbitúricos. Nos casos de interação com benzodiazepínicos pode ser observada depressão do SNC, letargia, desorientação e estado de semicoma, devido à inibição das enzimas CYP450 (ALMEIDA & GRIMSLEY, 1996; GRANT, 1999; WAYNE, 2001).

Estudos farmacológicos indicam efeito potencializador dos constituintes da *P. methysticum* com fenobarbital e esteróides (KLOHS et al, 1959; MEYER, 1962 apud ANKE, 2004¹⁶).

A incidência de hepatotoxicidade pode ser aumentada pelo uso concomitante de paracetamol e *P. methysticum* F (WU et al, 2002).

6.4.3.10. Reações adversas.

Os principais efeitos adversos associados são: fadiga matinal no início do tratamento com as doses usuais, desenvolvimento de movimentos involuntários estereotipados, acometimento da musculatura facial, prejuízos da deglutição e respiração, movimentos rápidos involuntários e sem propósito ou contrações involuntárias arrítmicas e contínuas das extremidades (SCHELOSKY et al., 1995; CUPP, 1999; MESEGUER, et al., 2002). Estes sintomas de parkinsonismo farmacológico são melhorados com a administração de anticolinérgicos (SCHELOSKY et al., 1995; MESEGUER, et al., 2002).

Distúrbios do equilíbrio oculomotor, dilatação da pupila (BLUMENTHAL., 1998; CUPP, 1999), casos de reações cutâneas alérgicas (PARFITT, 1999; CUPP, 1999), distúrbios gastrintestinais, tontura e cefaléia (SCHULZ et al, 2002) também podem ocorrer.

Tem sido relatado o desenvolvimento de hepatite depois da ingestão *P. methysticum* F. Em 2003 foram analisados 39 casos, relatados entre 1998 e 2002, de hepatite por ingestão de *P. methysticum*. Destes 39 pacientes, 12 foram desconsiderados por que a hepatotoxicidade estava associada a causas etiológicas, os demais pacientes 20 mulheres e sete homens, apresentaram necrose hepática e hepatite colestática, sendo que ambos distúrbios hepáticos foram associados ao acúmulo da concentração de cavalactonas. Do total de pacientes, nove desenvolveram falência hepática aguda sendo que destes, oito necessitaram de transplante hepático, três pacientes transplantados morreram. Os fatores idiossincráticos e imunoalérgicos podem ser coadjuvantes responsáveis nos casos de hepatotoxicidade (STICKEL et al, 2003).

¹⁶ MEYER, H. J. Pharmacologie der wirksamen Prinzipien des Kawa-rhizoms (*Piper methysticum* Forst.) 1962 **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 138, p. 505 – 536. 1962 apud ANKE, J.; RAMZAN, I.; Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. F.) **Journal of Ethnopharmacology**, April, p. 1 – 8, 2004.

6.4.3.11. Superdose.

Em casos de ingestão acidental ou superdose, normalmente são observadas náusea, dores epigástricas e dermatia. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve receber orientação médica.

P. methysticum F. quando administrado por longos períodos pode causar hepatotoxicidade (LY et al., 2002; SARDESAI, 2002; HUMBERSTON et al., 2003). Doses elevadas de cavalactonas estão associadas à hepatotoxicidade e efeitos adversos (GOW et al. 2003). As cavalactonas são metabolizadas no fígado pelo sistema citocromo P450, e no sangue por hidrolaselactonas. Quando estes mediadores encontram-se saturados pelas altas concentrações de cavalactonas ocorre a elevação da γ -glutaminotransferase e outras enzimas hepáticas (CAMPO et al, 2002), inibição das enzimas CYP450, inibição da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) sendo a COX-2 um importante mediador com função hepatoprotetora que quando encontra-se inibido contribui com a falência do metabolismo hepático de fármacos (REILLY et al, 2001), redução dos níveis hepáticos de glutathione que é um mediador do metabolismo de fase II na conversão de cavalactonas e excreção de outros fármacos, desta forma induzindo à hepatotoxicidade (WHITTON et al., 2003; CLOUATRE, 2004).

Administrações crônica e prolongada de doses equivalentes a 400mg de extrato de *P. methysticum*, durante alguns meses, podem causar descoloração amarelada da pele, cabelo e unhas, isto é, dermatia, que além destes sintomas pode ser caracterizada por edema facial, olhos sanguinolentos, lesões escamosas nos membros superiores e inferiores. Estes sintomas desaparecem algumas semanas após a interrupção do tratamento (BLUMENTHAL, 1998; PEPPING, 1999b). A fisiopatogenia da dermatia, denominada "kani", não é completamente esclarecida. Alguns autores propõem que seja devido à acumulação de flavopigmentos ou de cavalactonas e ocorra por uma deficiência de niacina (NORTON et al., 1994), enquanto que outros a associam à presença de chalconas, metisticina e derivados ou a iangonina (SCHMITZ et al., 1995). É possível que esta dermatia também resulte de uma alteração no metabolismo do colesterol a qual foi observada em usuários da bebida kava, nos quais há um aumento de HDL (NORTON, et al., 1994).

6.4.4. *Cimicifuga racemosa* Nutt. (cimicífuga)

6.4.4.1. Identificação do medicamento.

- Nomenclatura oficial botânica: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.
- Sinonímia popular: cimicífuga
- Forma farmacêutica: formas farmacêuticas destinadas à administração oral, preparada com extratos padronizados em 27-deoxiacteína ou ácido isoferúlico. Estas formas farmacêuticas devem garantir doses diárias de 1 – 8mg de 27-deoxiacteína no extrato padronizado.
- Via de administração: oral.

6.4.4.2. Características farmacológicas.

A composição química de *C. racemosa* L. é constituída por glicosídeos triterpênicos, ácidos fenólicos, flavonóides, óleos voláteis, taninos e compostos nitrogenados. O alcalóide presente no grupo dos compostos nitrogenados é n-metilcisteína. O grupo dos ácidos orgânicos é constituído por ácido isoferúlico e baixas concentrações de ácido salicílico (MCKENNA et al., 2001). No grupo dos terpenóides, os glicosídeos triterpenos, acteína (aglicona: acetilacteol) e cimicifugosídeo (aglicona: cimigenol), deoxiacetilacteol e 27-deoxiacteína são considerados os constituintes ativos (LISKE, 1998; BORELLI e ERNST, 2002).

Não há estudos que apresentem dados farmacocinéticos dos extratos de *C. racemosa* L. e tão pouco dados farmacocinéticos de seus constituintes isolados.

A ação farmacológica da *C. racemosa* L. é atribuída ao resultado da ação sinérgica de todos os seus componentes (BORELLI e ERNST, 2002). O mecanismo de ação da *C. racemosa* L. não está totalmente esclarecido. Em 1998, Zava e col. observaram que um extrato hidroalcolico de *C. racemosa* L. apresentou um bloqueio do estímulo sobre a proliferação celular de macrófagos MCF-7 (induzidas por estrogênio) e T47D (induzidas por progesterônio) em células do carcinoma metastático de mama. Desta forma a hipótese mais provável é que a ação neuroendócrina ocorra no hipotálamo, pela ligação aos receptores de estrogênio α e β (McKENNA et al., 2001; TESCH, 2002) tendo em vista que pode ser observada a modulação dos sintomas do climatério e o bloqueio de estímulo da proliferação celular das células do carcinoma metastático de mama (BODINET e FREUDENSTEIN, 2002).

Os efeitos farmacológicos da *C. racemosa* L. sobre os sintomas do climatério podem ser justificados pela ação de *feedback* negativo nos receptores de estrogênio α e β que irá reduzir os níveis de hormônio luteinizante (LH); esta redução dos níveis do hormônio luteinizante (LH) será responsável pelo abrandamento dos sintomas do climatério (RUSSEL et al., 2002).

Em 2001, foi demonstrado que um extrato metanólico de *C. racemosa* L. apresentou afinidade para receptores recombinantes ER- α (receptor α de estrogênio) e ER- β (receptor β de estrogênio) em um ensaio convencional de ligação a receptores (LIU et al., 2001a). Em outro estudo foi usado o protocolo MCF-7 com controle dos níveis de estrogênio, onde foi observado que baixas concentrações de *C. racemosa* L regulam os níveis de estrogênio bloqueando o estímulo de proliferação de macrófagos MCF-7, desta forma sugerindo um mecanismo de ação para *C. racemosa* L fundamentado e com regulação dos níveis de estrogênio que pode ser observado no bloqueio da proliferação de macrófagos MCF-7 (LIU et al., 2001b).

Recentemente, foram realizados estudos comparativos da modulação da atividade dos receptores de estrogênio entre extrato padronizado de *C. racemosa* L (BNO 1055) e estradiol-17 β . A metodologia utilizada foi o tratamento rápido (6 horas) e crônico (3 meses) de camundongo fêmea ovariectomizado tratada com estradiol-17 β e extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055). Os parâmetros de avaliação foram os genes de expressão de regulação de estrogênio na tíbia através da densidade mineral dos ossos (relacionado com a osteoporose) medida por tomografia computadorizada e a variação de peso uterino nos camundongos. No tratamento rápido, tanto o estradiol-17 β como o extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055) inibiram a secreção do hormônio luteinizante (LH) e estimularam significativamente a expressão gênica de IGF-I, colágeno-1 α 1, osteoprotegerina e osteocalcina (produtos de osteoblastos). No entanto, o estradiol-17 β estimulou a expressão gênica de β -receptores estrogênio no útero, receptores de progesterona, proteína do complemento (C3) e expressão gênica de IGF-I, efeitos esses que não foram observados no tratamento com extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055). No tratamento crônico o estradiol-17 β estimulou o aumento do peso uterino e a expressão gênica de β -receptores estrogênio no útero, receptores de progesterona, proteína do complemento (C3) e expressão gênica de IGF-I, efeitos esses que não foram significativos no tratamento com extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055). Entretanto pode ser observado no tratamento com extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055), aumento da densidade óssea da tíbia em mais de 50 % dos camundongos. Este estudo confirmou que o extrato de *C. racemosa* L (BNO 1055) possui componentes que atuam como moduladores

seletivos para receptores de estrogênio hormonais agindo no hipotálamo e nos ossos (WINTERHOFF et al., 2002; SEIDLOVÁ-WUTTKE et al, 2003).

6.4.4.3. Resultados de eficácia.

No período de maio de 1999 a dezembro de 2001 foi realizado um estudo para avaliar a eficácia do extrato BNO1055 em 136 mulheres de 35 – 52 anos, portadoras de carcinoma metastático de mama e sintomas do climatério. Das 136, duas mulheres (grupo 1) foram mastectomizadas parcial ou totalmente e receberam terapia de radiação e quimioterapia adjuvante durante cinco anos; 46 mulheres (grupo 2) receberam 20 mg de tamoxifeno oral por dia 12 meses; 90 mulheres (grupo 3) receberam 20 mg de tamoxifeno mais 20 mg BNO1055 durante 12 meses. Foi observado que no 1º grupo 100 % das mulheres, no 2º grupo 24,4 % das mulheres e no 3º grupo 73,9 % das mulheres apresentaram diminuição dos sintomas do climatério, principalmente, dos “fogachos” (MUÑOZ e. PLUCHINO. 2003).

Em 2002, Ernst e Borelli, realizaram uma revisão de todos os estudos clínicos realizados para comprovação da eficácia da *C. racemosa* L. no período do climatério em mulheres. Cada estudo realizado neste período deveria atender as seguintes prerrogativas: estudo descrito como randomizado; estudo descrito como duplo-cego; método do estudo randomizado descrito, detalhado, apropriado e reproduzível; método do estudo duplo-cego descrito, detalhado, apropriado e reproduzível, identificando placebo, atividade do placebo. (BORELLI e ERNST, 2002). O Quadro 22 mostra os estudos clínicos randomizados controlados e duplo-cego realizados com a *C. racemosa* L.

Quadro 22: Estudos clínicos randomizados e duplo-cego com *C. racemosa* L.

Autor	Desenho do estudo	Pacientes e critério de inclusão	Dose Tempo do tratamento	Tratamento de controle Dose	Resultado
Stoll, 1987 ¹⁷	Randomizado, duplo-cego (3 grupos)	80 mulheres Sintomas do climatério	2 cp 2 vezes dia (80mg) 3 meses	Placebo, EG (0,625mg/dia)	Melhores resultados de todos os parâmetros comparados com o placebo

¹⁷ STOLL, W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisiertes Vaginalepithel. **Therapeutikon**. v. 1, p. 23 – 31. 1987 *apud* BORRELLI, F.; ERNST, E. *Cimicifuga racemosa*: a review of its clinical efficacy. **Eur. J. Clinic Pharmacol.**, n. 58. p. 235 – 241. 2002.

Quadro 22: Estudos clínicos randomizados e duplo-cego com *C. racemosa* L. (cont.)

Autor	Desenho do estudo	Pacientes e critério de inclusão	Dose Tempo do tratamento	Tratamento de controle Dose	Resultado
Duker et al., 1991	Randomizado, estudo aberto (2 grupos)	110 mulheres Sintomas do climatério	2 cp 2 vezes dia (40mg) 3 meses	Placebo	↓ Sintomas do climatério. Não apresentou efeito sobre FSH e LH.
Jacobson 2001	Randomizado, estudo aberto (2 grupos)	26 mulheres SV de câncer de mama	1 cp 2 vezes dia (40mg) 2 meses	Placebo	↓ Sintomas do climatério e LH. Não apresentou efeito sobre FSH.
Wuttke et al., 2002	Randomizado, duplo-cego multicêntrico (3 grupos)	62 mulheres Sintomas do climatério	Grupo1: 40mg de BNO1055 Grupo2: 0,6mg de CE 3 meses	grupo3: placebo	↓ Sintomas do climatério e os níveis de degradação óssea

Abreviações: **HZ:** Histerectomizadas
FSH: Hormônio folículo estimulante
SV: Sobreviventes **CE:** Estrogênio conjugado
EG: Estrogênio **LH:** Hormônio luteinizante

Um outro estudo clínico foi realizado, durante 12 semanas, para comprovação da segurança e eficácia do extrato de *C. racemosa* L. no período do climatério de um grupo de 122 mulheres. De acordo com os resultados obtidos, a análise primária da eficácia mostrou uma superioridade do extrato de *C. racemosa* L. quando comparado com o placebo, em relação a segurança a prevalência e a intensidade dos eventos adversos não foi diferenciado entre os dois grupos (FREI-KLEINER et al., 2005).

Um estudo clínico randomizado para investigação da eficácia do extrato aquoso isopropanólico de *C. racemosa* L. (40mg/dia) sobre os sintomas do climatério em comparação com a eficácia de estradiol (25µg/dia) foi realizado com 64 mulheres durante 3 meses. Os parâmetros de avaliação foram os parâmetros hormonais, perfil lipídico e densidade endometrial. De acordo com os resultados obtidos, ambos tratamentos diminuíram os sintomas do climatério, desta forma comprovando que a utilização de *C. racemosa* L. é uma alternativa válida para o tratamento dos sintomas do climatério (NAPPI, et al., 2005).

Um estudo, randomizado, multicentrico, duplo-cego comparou a eficácia do extrato isopropanólico de *C. racemosa* L. (40mg/dias) comparado com placebo no tratamento dos sintomas do climatério em 304 mulheres. A avaliação foi feita através da Escala de I de

Menopausa, nível do hormônio folículo estimulante. De acordo com os resultados obtidos, os grupos de pacientes não apresentaram diferenças em relação aos eventos adversos, em relação as características básicas da escala de menopausa I o grupo tratado com extrato isopropanólico apresentaram os níveis do hormônio folículo estimulante e escala de menopausa I similar as obtidas com terapia de reposição hormonal desta forma podendo se considerar os resultados clinicamente relevantes (OSMERS, et al., 2005).

6.4.4.4. Indicações.

O extrato de *C. racemosa* L. é indicado para tratamentos dos sintomas do climatério (BLUMENTHAL, 1998; WHO, 1999; BRASIL, 2004)

6.4.4.5. Contra-indicações

Não deve ser administrado em pacientes com predisposição a problemas hepáticos, devido aos relatos de seis casos de hepatotoxicidade (WHITING et al., 2002; SCHMIDT, 2003) e nem em pacientes que apresentem sensibilidade e reações alérgicas ao ácido acetilsalicílico (McKENNA et al., 2001).

6.4.4.6. Posologia

A dose diária recomendada é de 1 – 8mg de 27-deoxiacteína (BLUMENTHAL, 1998, BRASIL, 2004).

6.4.4.7. Advertências

Um dos componentes identificados nos ácidos orgânicos constituintes nos extratos de *C. racemosa* L. é o salicilato. Embora tenha sido constatado que a concentração de salicilato é muito baixa, pode induzir a sensibilidade e reações alérgicas ao ácido acetil salicílico, desta forma não deve ser administrado em pacientes que apresentem sensibilidade e reações alérgicas ao ácido acetilsalicílico (McKENNA et al., 2001).

O extrato isopropanólico (40%) de cimicífuga possui potencial mutagênico *in vitro* nos resultados do teste de AMES (LISKE, 1998; WHO, 1999; McKENNA et. al., 2001; THOMSEN et al. 2004).

Pacientes com histórico de problemas hepáticos, ou quadro clínico associado a problemas hepáticos, devem consultar um especialista antes de iniciar o tratamento (WHITING et al., 2002; SCHMIDT, 2003).

Em 2002, Whiting e colaboradores relataram seis casos de hepatotoxicidade induzida pela administração de extrato de *C. racemosa* L.. Estes casos ocorreram entre 1996 e 2001 em pacientes com sintomas gastroenterológicos. Após inúmeras investigações e testes químicos, bioquímicos e histológicos foi comprovado que a hepatite aguda foi devida à ingestão de preparações farmacêuticas à base de *C. racemosa* L. Entre os seis pacientes, um sofreu falência aguda fulminante do fígado, que resultou em posterior transplante hepático (WHITING et al., 2002). A hepatotoxicidade leva à falência hepática irreversível (LONTOS et al., 2003) e está relacionada à reação imunológica, metabólica e idiossincrática individual de cada paciente (SCHMIDT, 2003).

6.4.4.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Durante a gestação pode causar disfunção hormonal no feto (PEPPING, 1999), além de parto prematuro no período de gestação, devido à indução de contrações uterinas (DUKE, 1985; CHANG & BUT, 1986; McGUFFIN *et al.*, 1997; McKENNA *et al.*, 2001). Jones e colaboradores, em 1998 relataram que dois recém-nascidos apresentaram toxicidade aguda devido à utilização de *C. racemosa* L., pelas mães, durante a gestação. Um nasceu com insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico e infarto do miocárdio. Outro nasceu com apoplexia aguda, encefalopatia e falência renal (SNODGRASS, 2001). No período da amamentação pode causar disfunção hormonal no recém-nascido (PEPPING, 1999).

6.4.4.9. Interações medicamentosas.

As únicas interações relatadas em literatura para o extrato de *C. racemosa* L. são com ferro e tamoxifeno. Os taninos se complexam com o ferro, diminuindo a absorção desse (MILLER, 1998). Potencializa os efeitos do tamoxifeno em células do carcinoma metastático de mama, desta forma, bloqueando o estímulo de proliferação induzida por estrógeno (PEPPING, 1999a; KLIGLER, 2003).

6.4.4.10. Reações adversas.

Ocasionalmente pode causar desconforto gástrico (BLUMENTHAL, 1998). Além disso, pode causar vertigem, dor de cabeça, desânimo depressão e irritação gastrointestinal, quando utilizadas em grandes doses (PARFITT, 1999).

6.4.4.11. Superdose.

Em casos de ingestão acidental ou sobredose, são observados efeitos tóxicos como náusea, vômito, vertigem, redução da pressão sangüínea, aumento da transpiração, irritação

gastrintestinal e dor de cabeça. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve receber orientação médica (DUKE, 1985; CHANG e BUT, 1986; McGUFFIN et al., 1997; McKENNA et al., 2001).

6.4.5. *Valeriana officinalis* L. (valeriana).

6.4.5.1. Identificação do medicamento.

- Nomenclatura oficial botânica: *Valeriana officinalis* L.
- Sinonímia popular: valeriana.
- Forma farmacêutica: formas farmacêuticas destinadas à administração oral, preparadas com extrato padronizado em sesquiterpenos (ácido valerênico, ácido acetoxivalerênico). Estas formas farmacêuticas devem garantir doses diárias de 0,8 – 0,9mg de sesquiterpenos (ácido valerênico, ácido acetoxivalerênico) no extrato padronizado.
- Via de administração: oral.

6.4.5.2. Características farmacológicas.

A composição química da *V. officinalis* L., compreende mais de 120 constituintes identificados, mas a composição química principal compreende óleos voláteis (valerenal, ácido valerênico, valeranona e isoeugenil-isovalerato) (0,2 a 2,8 %), iridóides monoterpênicos bicíclicos não glicosilados, conhecidos como valepotriatos (0,05 - 0,67 %) e seus produtos de degradação, o baldrinal, homobaldrinal e valtroxal. Os principais valepotriatos são valtrato e isoaltrato que representam mais de 90% de todos os demais (diidrovaltrato, isovalerohidroxiidrovaltrato, 1-acevaltrato) valepotriatos (WHO, 1999). Os óleos voláteis monoterpênicos (ácido isovalérico e cânfora) são responsáveis pelo odor característico e desagradável da droga vegetal (SCHULZ, et al., 1998).

É provável que ocorra um sinergismo farmacológico entre várias substâncias resultando no efeito terapêutico final com atividade sedativa, hipnótica e depressora atribuída aos valepotriatos e seus produtos de degradação (baldrinal), aos ácidos valerênicos, valerenal e valeranona (HENDRIKS et al., 1981; HOUGHTON, 1988; MORAZZONI e BOMBARDELLI, 1995; HOBBS, 1989; WHO, 1999).

Alguns autores sugerem que como os produtos de degradação são também ativos, os valepotriatos poderiam ser considerados pró-fármacos (MORAZZONI e BOMBARDELLI, 1995; HOUGHTON, 1998). A planta também apresenta outros compostos potencialmente

ativos, como o ácido gama aminobutírico - GABA - e seu precursor, a glutamina (ESCOP, 1997; SCHULZ et al., 1998).

Wagner e colaboradores, em 1979 atribuíram a ação antiespasmódica à presença de valepotriatos, principalmente valtrato e diidrovaltrato, os quais agem em centros do sistema nervoso central e por ação direta no músculo liso, aparentemente, modulando a entrada de íons cálcio na célula.

A farmacocinética dos constituintes da *V. officinalis* L., ainda não foi estudada (ANG-LEE et al., 2001).

O mecanismo de ação não foi, ainda, plenamente elucidado, mas algumas evidências demonstram que a ação sedativa observada para as preparações de valeriana é mediada pelo complexo receptor GABA/benzodiazepínico. Estudos "in vivo" têm demonstrado que a fração lipofílica dos extratos de *V. officinalis* L., composta dos óleos voláteis e valepotriatos, não apresentou afinidade por receptores GABA-A, mas a fração hidrofílica (obtida em extratos aquosos e hidroalcoólico) teve significativa afinidade por estes receptores. Uma das hipóteses é que o ácido gama aminobutírico - GABA - e seu precursor (glutamina) presente na *V. officinalis* se ligam aos receptores GABA, adenosina, barbitúricos e benzodiazepínicos. A fração lipofílica mostrou, entretanto, afinidade por receptores de barbituratos e receptores periféricos de benzodiazepínicos. Além disso, o diidrovaltrato e a fração lipofílica apresentaram a peculiar característica de aumentar a ligação de [H^3] baclofeno aos receptores GABA-B (MORAZZONI e BOMBARDELLI 1995; WHO, 1999, YUAN et al, 2004).

Estudos *in vitro* demonstraram que as propriedades sedativas devem-se a um aumento da concentração de GABA na fenda sináptica após administração de *V. officinalis*, provavelmente resultante de fenômenos neuroquímicos como inibição da enzima GABAtransaminase, aumento da liberação e inibição da recaptação neuronal de GABA. Por outro lado, a atividade espasmolítica dos valepotriatos deve-se ao valtrato ou do diidrovaltrato, provocando relaxamento do músculo liso, aparentemente pela modulação do íon cálcio para dentro das células ou pela ligação ao músculo liso (SCHULZ et al., 1998; NEWALL et al., 1996; ESCOP, 1997; WHO, 1999)

6.4.5.3. Resultados de eficácia.

Um grande número de estudos clínicos controlados por placebo, randomizados e duplo-cego tem sido realizado para avaliar a eficácia de preparações contendo *V. officinalis* L. sobre os distúrbios do sono, incluindo qualidade do sono e insônia (GUTIERREZ et al.; 2004).

O efeito do extrato aquoso de *V. officinalis* L. sobre a melhora da qualidade do sono foi avaliado em 128 indivíduos (72 homens e 56 mulheres). Os 128 indivíduos foram distribuídos

em nove ensaios (3 contendo placebo, 3 contendo 400 mg de extrato de *V. officinalis* L. e 3 contendo extrato aquoso de *V. officinalis* L.). Após a realização do estudo, concluiu-se que tanto os indivíduos tratados com 400 mg de extrato de *V. officinalis* L. quanto os indivíduos tratados com extrato aquoso de *V. officinalis* L. apresentaram melhora na qualidade do sono (LEATHWOOD et al., 1982¹⁸).

No Quadro 23 é apresentado um resumo de vários os estudos clínicos com preparações farmacêuticas à base de *V. officinalis* L.

Quadro 23. Estudos clínicos randomizados, duplo-cego versus placebo de valeriana durante o sono.

Autor	Desenho do estudo Duração	Tratamento Dose diária	Forma de avaliação	Principais resultados
Leathwood et al. 1982 ¹⁸	MR 3 dias não consecutivos	Extrato aquoso 2 x 200mg/dia Hova® 2 x 60mg/dia	QT	Latência e qualidade do sono melhores, particularmente em insônia.
Gessner e Klasser, 1984 ¹⁹	MR 2 dias não consecutivos	Harmonicum Munch® (60mg e 120 mg) Placebo	PSG QT	Diminuição no sono estágio 4 mas sem diferenças em medidas subjetivas
Kamm-Kohl et al. 1984 ²⁰	GP 14 dias	Baldrian Dispert® 2 caps 3 x dia Placebo	QT	Melhora na latência e duração do sono
Leathwood e Chauffard, 1985 ²¹	MR 4 dias não consecutivos	Extrato aquoso (450 e 900mg) Placebo	QT Medição da atividade cerebral	Melhora da qualidade do sono
Balderer e Borbély, 1985 ²²	MR 1 dia	Extrato aquoso (900mg) Placebo	PSG, QT Atividade cerebral	Sem diferenças significativas

¹⁸ LEATHWOOD, P.D.; CHAUFFARD, F.; HECK, E.; MUNOZ-BOX, R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. **Pharmacol. Biochem. Behav.** n. 17, p. 65 – 71. 1982 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p. 91-99, 2000.

¹⁹ GESSNER, B.; KLASSER, M. Studies on the effect of Harmonicum Much on sleep using polygraphic EEG recordings EEG EMG **Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.**, v. 15, p. 45 – 51, 1984. *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p. 91-99, 2000.

²⁰ KAMM-KOHL A. V.; JANSEN, W.; BROCKMANN, P. Moderne Baldriantherapie gegen nervose Störungen im Senium. **Med. Welt.** v. 35, p. 1450 - 1454, 1984 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p. 91-99, 2000.

²¹ LEATHWOOD, P. D.; CHAUFFARD, F. Aqueous extract of valerian reduce latency to fall asleep in man. **Planta Med.** v. 51, p. 144 – 147. 1985 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p. 91-99, 2000.

Quadro 23. Estudos clínicos randomizados, duplo-cego *versus* placebo de valeriana durante o sono (continuação).

Autor	Desenho do estudo Duração	Tratamento Dose diária	Forma de avaliação	Principais resultados
Herberg 1991 ²³	8 dias	3 x 100 mg de planta Placebo	Orientação visual, reação vigilância e coordenação motora.	Sem diferenças significativas, não potencializou efeito do álcool.
Schulz et al. 1994 ²⁴	GP 8 dias	Extrato etanólico Valdespert® 3 x 405mg Placebo	QT PSG	Aumento nas fases 3 e 4 do sono, sem alteração da fase REM do sono
Vorbach et al. 1996 ²⁵	GP 28 dias	Extrato etanólico LI156 600mg/dia, Placebo	QT	Melhora da percepção sobre a qualidade do sono
Kuhlmann et al. 1999	GP 190 pacientes 14 dias	Extrato etanólico LI156 600mg/dia 1 mg de flunitrazepam Placebo	Tempo médio de reação Teste de alerta Qualidade do sono	Diminuição leve na capacidade cognitiva dos pacientes quando comparado com flunitrazepam
Donath et al. 2000	GP 16 pacientes 14 dias	300mg/dia de extrato seco (0,4mg/100mg de ácido valerênico).	PSG, QT, Índice de despertar e Parâmetros de estruturação do sono.	Melhora na qualidade do sono, ↓ do índice de despertar
Herrera Rellano et al. 2001	GP 8 dias	Extrato hidroalcoólico 450mg	PSG	Diminuição nas fases 1 e 2 do sono, com aumento da fase REM do sono
Poyares et al. 2002	GP 27 pacientes 15 dias	300mg/dia de extrato seco (0,4mg/100mg de ácido valerênico).	EEG, Parâmetros de estruturação do sono.	Diminuição na fase 2 do sono, Melhora na qualidade do sono

²² BALDERER, G.; BORDELY, A. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology*, v. 87, p. 406 – 409, 1985 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine*, v. 1, p. 91-99, 2000.

²³ HERBERG, K. W. Fahrtüchtig trotz Einnahme eines Sedativums? Randomisierte doppelblinde Untersuchung versus Placebo. *Therapiewoche*. v. 41, p. 1039 – 1042, 1991 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine*, v. 1, p. 91-99, 2000.

²⁴ OYAMA, Y.; CHIKAHISA, L.; UEHA, T.; KANEMARU, K.; NODA, K. *Ginkgo biloba* extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Resource*. v. 712, p. 349 – 352, 1996 *apud* DIRENZO, G. *Ginkgo biloba* e the central nervous system. *Fitoterapia*, v. 71, p. s43 – s47, 2000.

²⁵ VORBACH, E.; GORTELMEYER, R.; BRUNING, J. Therapie von Insomnien: Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines Baldrian-Präparats. *Psychopharmakotherapie*. v. 3, p. 109 – 115, 1996 *apud* STEVINSON, C.; ERNST, E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine*, v. 1, p. 91-99, 2000.

Quadro 23. Estudos clínicos randomizados, duplo-cego *versus* placebo de valeriana durante o sono (continuação).

Autor	Desenho do estudo Duração	Tratamento Dose diária	Forma de avaliação	Principais resultados
Ziegler et al. 2002	GP 202 pacientes 42 dias	Extrato etanólico LI156 600mg/dia 10mg/dia oxazepam Placebo	QT, EPS, Tempo de duração do sono	Comparável eficácia em relação oxazepam na melhora na qualidade do sono, aumento da duração do sono
Andreatini e Leite, 2002	Placebo controlado 36 pessoas	600, 1200 e 1800mg/dia de extrato de <i>V. officinalis</i> L.	Escala de Hamilton, ansiedade	Diminuição da Escala de Hamilton e ansiedade
Cropley et al. 2002 ²⁶	54 pessoas saudáveis expostos a stress mental	600, 1200 e 1800mg/dia de extrato de <i>V. officinalis</i> L.	Reatividade psicótica	Redução da reatividade psicótica
Hallam et al. 2003	GP 9 pessoas 7 dias	500mg/dia extrato 1000mg/dia extrato 0,25mg/dia triazolam placebo	Tempo médio de reação Qualidade do sono	Comparável eficácia em relação triazolam na melhora da qualidade do sono

Abreviações:

GP: Grupos paralelos

PSG: Polisonografia

EPS: Estabilidade psíquica após o sono

CE: Estrogênio conjugado

QT: Questionário de qualidade do sono

EEG: Eletroencefalograma

LH: Hormônio luteinizante

MR: Medidas repetidas

²⁶ CROPLEY, M.; CAVE, Z.; ELLIS, J.; MIDDLETON, R.W. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under Laboratory conditions. **Phytotherapy Research**, v. 16, p. 23 – 27, 2002 *apud* GUTIERREZ, S.; ANG-LEE, M. K.; WALKER, D. J.; ZACNY, J. P. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. **Pharmacol Biochem Behav.**, v.78, n. 1, p. 57 – 64, 2004.

6.4.5.4. Indicações.

O extrato de *V. officinalis* L. é indicado nos casos de insônia leve como sedativo e ansiolítico (PARFITT, 1999; ANVISA, 2004), no alívio de estados de excitação nervosa, tensão, irritabilidade e ansiedade indutora de distúrbios do sono (ESCOP, 1997; BLUMENTHAL, 1998; BLUMENTHAL et al., 2000).

A OMS considera que *V. officinalis* L pode ser utilizada como uma alternativa aos benzodiazepínicos (WHO, 1999). A possibilidade de utilização no tratamento dos sintomas da síndrome de retirada aos benzodiazepínicos foi investigada, com resultados promissores, porém não definitivos, por Andreatini & Leite (1994), em experimentos com ratos, e por Poyares e colaboradores (2002), em humanos. Além destas indicações, a valeriana também tem sido recomendada como antiespasmódico e para o alívio de dores de fundo nervoso (NEWALL et al., 1996; WHO, 1999; HOUGHTON, 1999).

6.4.5.5. Contra-indicações.

O extrato de *V. officinalis* L é contra-indicado em crianças menores de 12 anos, nos períodos de gravidez e lactação, e em pacientes hipersensíveis aos componentes da planta (ESCOP, 1997; WHO, 1999).

6.4.5.6. Posologia.

Doses diárias recomendadas de 0,8 – 0,9 mg de sesquiterpenos (BRASIL, 2004).

A dose ideal de *V. officinalis* L ainda não está bem estabelecida. Os estudos clínicos que utilizam dose única empregam de 60 a 900 mg. Nos estudos clínicos que utilizam doses repetidas, a dose diária é de 600 a 1215 mg de extrato. Em dois estudos, doses de 450 a 900 mg foram ativas, quando comparadas com o placebo, sugerindo que a dose diária inicial poderia ser de 450mg. Também é recomendada a administração de 270 a 450 mg de extrato aquoso ou 600 mg de extrato etanólico (STEVINSON e ERNST, 2000). No entanto, na maioria dos estudos não está definido o modo de preparação e substâncias marcadoras dos extratos.

6.4.5.7. Advertências.

Em relação à narcose pelo álcool, a mistura dos valepotriatos, em doses médias, não apresenta efeito potencializador ou antagonista; somente em doses relativamente elevadas observa-se um prolongamento dos efeitos do álcool. No entanto, obtêm-se ações farmacológicas diferentes com os compostos, isoladamente: doses elevadas do valtrato

encurtam a anestesia pelo álcool, enquanto que doses elevadas de acevaltrato potencializam a anestesia, prolongando seu efeito. Nos testes de concentração e eficiência, pode-se observar ação positiva sobre os efeitos do álcool. Desta forma, por possuir efeito sedativo, não deve ser administrado concomitantemente com bebidas alcoólicas (DELSIGNORE et al., 1980).

Dois estudos, um comparando *V. officinalis* L. com flunitrazepam em relação ao efeito adverso de diminuição da vigilância no período da manhã após a administração do medicamento (GERHARD et al., 1996) e o outro avaliando a influência da *V. officinalis* L no tempo de reação, alerta e poder de concentração em pacientes voluntários (KUHLMANN et al., 1999), demonstraram que *V. officinalis* ou não teve efeito algum no tempo de reação e alerta, ou produziu apenas uma leve diminuição da capacidade cognitiva dos pacientes, em comparação com o flunitrazepam. Apesar disso, parece haver certo prejuízo na cognição 1 a 2 horas após a administração de xarope de valeriana. Por isso, devido ao seu efeito sedativo é desaconselhado conduzir veículos e operar máquinas pesadas após ingerir medicamentos que contenham na sua formulação *V. officinalis* L., pois podem diminuir a atenção e a coordenação do operador (ESCOP, 1997; WHO, 1999; KLEPSEK e KLEPSEK, 1999)

O efeito terapêutico da valeriana não é imediato. Portanto, as preparações de *V. officinalis* L não são adequadas para o tratamento agudo e a eventual tentativa de substituição dos benzodiazepínicos por *V. officinalis* L deve ser feita gradualmente (SCHULZ et al., 1998). Além disso, os pacientes devem ser alertados que o início do efeito pode demorar alguns dias, para evitar-se abandono prematuro do tratamento.

6.4.5.8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Não deve ser administrado em crianças com menos de 12 anos, nos períodos de gravidez e lactação (ESCOP, 1997; WHO, 1999).

6.4.5.9. Interações medicamentosas.

Um estudo *in vitro* mostrou que extratos etanólico e aquoso de *V. officinalis* L. possuem atividade sobre a glicoproteína-P e o citocromo P450 CYP3A4, que é um mediador do metabolismo hepático de fármacos. Foi concluído que os extratos possuem a capacidade de inibir a atividade do CYP3A4 e da glicoproteína-P, desta forma diminuindo a eficácia de alguns fármacos (LEFEBVRE et al., 2004). Fármacos como alprazolam e dextrometorfano tiveram sua eficácia diminuída e seus parâmetros farmacocinéticos diminuídos quando administrados concomitantemente com *V. officinalis*. Esta diminuição foi atribuída à inibição

da atividade dos mediadores (CYP2D6 e CYP3A4) do metabolismo hepático de fármacos pela *V. officinalis* L. (DONOVAN et al., 2004).

Os taninos presentes na *V. officinalis* L, embora não constituam o princípio ativo, podem inibir a absorção do ferro por complexação (MILLER, 1998).

Os valepotriatos inibem as enzimas responsáveis pelo catabolismo do GABA, desta forma aumentando a concentração de GABA e diminuindo a atividade do sistema nervoso central. Isso resulta no aumento do efeito de sedação (FETROW e AVILA, 1999). Desta forma, quando utilizado com barbitúricos e/ou benzodiazepínicos pode potencializar o efeito depressor no sistema nervoso central (HOUGHTON, 1999; BRAZIER & LEVINE, 2003). O extrato de *V. officinalis* L prolonga o efeito sedativo de narcóticos injetáveis (tiopental) e pentobarbital (TESCH, 2002).

Deve-se evitar o uso concomitante com outros fitoterápicos, pois as preparações à base de extrato de *V. officinalis* L podem ter ação sinérgica com outros depressores do SNC e outros fitoterápicos de ação central, como cava e hipérico (WILLIAMSON, 2001).

6.4.5.10. Reações adversas.

O uso crônico pode causar efeitos adversos que parecem ser leves e pouco freqüentes, como dor de cabeça, excitabilidade, insônia, mal-estar, arritmias, dependência, tontura e cansaço (HOUGHTON, 1999; WHO, 1999).

Segundo a ESCOP (1997), doses equivalentes à aproximadamente 20g das raízes causam sintomas como fadiga, cólica abdominal, aperto no peito, sensibilidade à luz, tremor nas mãos e midríase, os quais desaparecem em 24 horas. Também, são citados quatro casos de danos no fígado que podem ter sido causados por valeriana presente em fitoterápicos usados no tratamento do estresse (PARFITT, 1999). Boniel e Dannon, em 2001, demonstraram evidências de toxicidade da raiz de *V. officinalis* L., incluindo nefrotoxicidade, dores de cabeça, hepatotoxicidade, sensação de aperto no peito, midríase, dor abdominal e tremores nas mãos e nos pés. Wheatley (2001), também reporta efeitos adversos em pacientes tratados com *V. officinalis* L, sendo que o efeito mais comum foi a indução de sonhos vívidos.

Efeitos citotóxicos e mutagênicos “in vitro” têm sido demonstrados para os valepotriatos (BOUNTHANH et al., 1981). Mas, a importância clínica deste achado não é clara, embora Newall e colaboradores (1996) alertem que *V. officinalis* L pode apresentar efeito abortivo e afetar o ciclo menstrual. Além disso, estudos demonstram que os valepotriatos são pobremente absorvidos e são rapidamente degradados a baldrinais (ESCOP, 1997) e a

citotoxicidade *in vivo* não foi confirmada (WHO, 1999). Por outro lado, foi demonstrado o efeito mutagênico “in vitro” para baldrinal e homobaldrinal, produtos de degradação do valtrato e do isovaltrato, respectivamente (ESCOP, 1997).

6.4.5.11. Superdose.

Em casos de ingestão acidental ou sobredose, normalmente são observadas dor de cabeça, mal-estar e arritmias; nestes casos o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve receber orientação médica. Doses acima de 20 g da planta podem causar alguns sintomas (fadiga, espasmos abdominais, tensão torácica, frivolidade, tremor nas extremidades e midríase) que duram em média 24 horas (ESCOP, 1997). Ugarges e colaboradores, em 1998 relaram o caso de um homem de 58 anos que após fazer uso, por vários anos, de 2 g, cinco vezes ao dia, de extrato de *V. officinalis* L, foi internado por nódulos pulmonares, delírio, taquicardia para tratamento intensivo (SARDESAI, 2002).

7. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi demonstrado que informação apresentada para fitoterápicos em bulários utilizados como fonte de informação profissional não está em conformidade com o previsto pela atual legislação e com a informação disponível na literatura científica.

Legalmente o medicamento é um produto de consumo, e o paciente é um consumidor que tem direito a receber todas as informações necessárias para a adequada utilização e conservação do medicamento adquirido (BRASIL, 1990).

O Código de Defesa do Consumidor é muito claro quanto à publicidade e informação disponível dos produtos. No artigo 37 § 1 proíbe toda publicidade enganosa ou abusiva, destacando qualquer modalidade de informação ou comunicação de caráter publicitária inteira ou parcialmente falsa, ou por qualquer outro modo, mesmo por omissão, capaz de induzir ao erro do consumidor a respeito da natureza, características, qualidade, quantidade, propriedades, origem, preço e quaisquer outros dados sobre produtos (BRASIL, 1990).

Além do Código de Defesa do Consumidor ser claro quanto à publicidade e informação disponível, a Lei n. 6360/76 em seu artigo 59 deixa claro que quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua, não deverá constar de rotulagem ou de propaganda dos produtos.

Nacionalmente, além da literatura científica disponível, existem três de grande circulação – DEF, DTG e VM – responsáveis pela publicidade e informações de uma grande parcela dos medicamentos disponíveis no mercado. Todos os bulários ressaltam em seus prefácios que a informação ali publicada é destinada a médicos, odontólogos, químicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. No entanto, estes bulários não são de venda restrita aos profissionais de saúde, estando disponíveis a qualquer pessoa leiga.

A informação técnica contida no DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêutica, de acordo com a nota do editor, é destinada aos profissionais de saúde, e consta nas páginas iniciais a ressalva “(...) *procurar transmitir a verdade mais imparcial sobre os últimos avanços da Medicina (...) a ética, a credibilidade e o respeito ao leitor são, de longe, o patrimônio mais valioso do editor*”. No entanto, estas informações podem ser manipuladas comercialmente pela própria empresa antes da sua publicação. O pacote de publicação no DEF é composto

por publicação do endereço e produtos, inclusão do produto em grupos farmacológicos, grupo de nomes químicos, indicações terapêuticas e bulário.

Para ter a bula publicada no DEF é necessário, inicialmente, entrar em contato com a Editora de Publicações Científicas (EPUC) através dos telefones (21) 2492-1856 e/ou 2493-2694 ou através dos e-mails jbmepuc@aol.com e/ou redacaodef@aol.com . O orçamento é realizado de acordo com os dados cadastrais da empresa, sendo necessário que o solicitante envie previamente todos os dados cadastrais (razão social, c.n.p.j., endereço, e-mail, site e telefones de contato), lista de todos os produtos da empresa e os textos completos de bula dos produtos os quais se deseja publicar. Cada página da sessão 5 do DEF que dispõe sobre os produtos (bulário) é composta por 3 sextos (colunas) sendo cada sexto (coluna) comercializado em torno de R\$ 1.242,00 (valor informado através de contato telefônico em 10/11/2004), já as linhas que constam somente o nome do medicamento são orçadas de acordo com a quantidade de produtos. Após encaminhar os dados cadastrais, lista de produto e os textos de bulas, os textos de bulas são formatados nos sextos (colunas) e a empresa recebe o orçamento total do pacote com todas as bulas enviadas, e valor linha dos produtos. Se o orçamento proposto estiver acima do esperado a referida empresa pode reduzir ou resumir o texto de bula a ser publicado.

O BR - Vade Mécum é um bulário que reúne informações relacionadas aos produtos farmacêuticos sendo destinado a médicos, odontólogos, químicos, farmacêuticos e outros profissionais ligados à saúde. De acordo com a nota do editor, que consta nas páginas iniciais, “(...) *reúne toda informação relevância (...) foi desenvolvido a partir de fontes confiáveis (...)*”. Porém, o conteúdo das informações disponível no BR - Vade Mécum é de inteira responsabilidade da empresa, cabendo à editora apenas a publicação das informações encaminhadas. Para salvaguardar isso, consta na nota do editor a seguinte frase “(...) *não pode ser considerado um meio autônomo e suficiente para receitar aqueles medicamentos ou drogas sobre os quais informa (...)* seus usuários devem considerá-lo como complemento ou guia de sua indelegável função profissional”.

Para ter a bula publicada no BR - Vade Mécum é necessário inicialmente entrar em contato com a Editora de Soriak Comércio e Promoções S.A. através do telefone (11) 3865-4877 ou através dos e-mails rmelo@kairo.com.br ou assinat@kairo.com.br. O pacote de publicação no BR - Vade Mécum é composto por publicação no índice alfabético de produtos, índice de substâncias e produtos relacionados, índice farmacológico desenvolvido, índice de interações medicamentosas, índice terapêutico, índice por patologias, e para que ocorra a publicação existem três classificações de publicação:

- Citação: a empresa informa apenas o nome comercial, princípio ativo, classe terapêutica e uso em adulto ou infantil;
- Bula intermediária: a empresa informa os campos que gostaria de publicar;
- Bula completa: a empresa informa a bula completa que faz parte da embalagem do produto original.

De acordo com o informado no prefácio do DTG - Dicionário Terapêutico Guanabara, este aborda em essência, os monofármacos não incluindo, desta forma, fitoterápicos, fármacos obsoletos, associações irracionais e medicamentos não comercializados no Brasil. Além disso, salienta que é uma obra ética adotando a classificação terapêutica da OMS (KOROLKOVAS, 1999).

Para que as informações contidas nas bulas sejam úteis e cumpram sua finalidade principal, devem ser apresentadas, pelo detentor do registro do produto, de maneira objetiva e atualizada, em consonância com a legislação vigente e o conhecimento técnico-científico atual, não devendo apresentar informações distorcidas aos que receitam e utilizam o medicamento (GONÇALVES et. al., 2002).

O fato destas informações não estarem corretas dificulta, para o consumidor e profissional, a obtenção de informações sobre o produto, gerando um desencontro de informações fidedignas e retardando as investigações nos casos de agravo à saúde, desvio de qualidade, contaminações, materiais defeituosos, problemas de produção, embalagem, estocagem ou preparações inapropriadas ou reações adversas notificadas ao agente regulador (WHO, 2002).

Segundo Korolkovas (1999), apesar das tentativas de normalização, a qualidade dos textos das bulas dos medicamentos comercializados no Brasil não é uniforme. As críticas feitas por esse autor incluem erros de tradução, uso de termos ingleses sem necessidade, indicações terapêuticas indevidas, omissão de contra-indicações ou abrandamento das mesmas, omissão de efeitos adversos, omissão de interações medicamentosas e erros de nomenclatura dentre outros.

A ausência de informação com conteúdo de qualidade nos texto de bula, principalmente nos resultados de eficácia, sinonímia popular, via de administração, contra-indicações, uso em idosos, crianças e grupos de risco, reações adversas e interações medicamentosas, já havia sido observadas nos trabalhos realizados por Mentz e Schenkel (1989), Dias (1997) e Gonçalves e colaboradores (2002) demonstrando que o problema não é recente, é real e

persiste mesmo já tendo sido detectado. Problema este que já poderia ter sido sanado, tendo em vista que de 1989 até a data inicial do trabalho (2003) são 14 anos e neste período as empresas detentoras de registro de produtos já revalidaram seus registro no mínimo duas vezes.

Barros (2000) realizou uma pesquisa a partir das cinqüenta especialidades farmacêuticas mais vendidas no Brasil comparando as informações existentes no Physicians' Desk reference (PDR) e Drug Information for the Health care Professional (USP-DI) dos Estados Unidos com aquelas presentes no DEF 1996/1997. Os parâmetros adotados para a comparação foram aqueles pela OMS como correspondendo às informações indispensáveis ao prescritor e, como tal, devendo constar, rotineiramente, de todo tipos de material dirigido a esse profissional. Nesta evidenciou discrepâncias significativas, com potencial impacto na prescrição pois foi possível constatar a inexistência no DEF de dados imprescindíveis, a respeito de contra-indicações, efeitos indesejáveis, interação, entre outros, e que estavam presentes na quase totalidade dos casos nos compêndios (PDR e USP-DI) utilizados nos Estados Unidos.

A divergência das informações ou a ausência das mesmas pode ser explicada devido ao grande apelo comercial dos produtos. De acordo com a OMS, um dos grandes problemas no uso racional de medicamentos são os critérios éticos para a promoção dos mesmos. Uma das formas de promoção dos medicamentos, além das inúmeras propagandas, é a publicação nos dicionários de especialidades, que, além das visitas médicas por propagandistas acabam sendo uma das principais fontes de consultas dos profissionais de saúde (CHETLEY, A. 1995).

De acordo com Barros (1996) a informação disponível sobre os medicamentos, destinada ou não aos prescritores, é produzida e disseminada, em grande medida, pelos próprios fabricantes e visa objetivos mais comerciais que sanitários dando caráter tendencioso à informação com todas as conseqüências daí advindas. A publicidade ocupa de 15 – 205% do faturamento global do produtor em relação ao medicamento (BARROS, 1996).

Um estudo sobre a informação de medicamentos e o duplo padrão de conduta das empresas farmacêuticas, concluiu que não existem disponíveis, no Brasil, alternativas de informações que direta ou indiretamente não tenham vínculos com indústrias farmacêuticas. Além disso, demonstrou que em diferentes países, tal como o Brasil, os supostos guias terapêuticos disponíveis se constituem em mais um veículo de propaganda, mesmo que tente se fazer passar como fonte objetiva e confiável de informação (BARROS, 2000).

Na Conferência Internacional sobre o Desenvolvimento de Comunicações Efetivas na Farmacovigilância, realizada no período de 24 a 27 de setembro de 1997 na Sicília, onde participaram profissionais de saúde, pesquisadores, professores universitários, jornalistas, representantes da indústria farmacêutica, autoridades de regulamentação de medicamentos, pacientes, advogados, consumidores e organizações internacionais de saúde, dentre as várias discussões foi observado que o conflito de interesses que se apresenta em torno do comércio de medicamentos como instrumento terapêutico ou bem de mercado, tem sido muito grande. O setor farmacêutico se encontra em conflito permanente entre atender uma necessidade sanitária real e assegurar constante expansão do mercado (SOBRAVIME, 2005).

Uma das provas deste conflito é que a ação da indústria farmacêutica para a promoção de medicamentos se concentra em três pontos-chaves: o médico, enquanto prescritor; a farmácia, como ponto de dispensação; e o paciente, como consumidor de medicamentos. Para cada segmento, há uma estratégia diferente, mas com o mesmo objetivo: ampliar a venda e o consumo do medicamento anunciado (SANTI, 1999).

A indústria farmacêutica de certo modo acaba determinando as características e as necessidades do médico e do paciente, pois a empresa possuiu a lógica da produção para a sociedade de consumo e o consumo está vinculado à publicidade com vistas no lucro, por mais que apregoe a cura, a recuperação do paciente ou seu bem-estar (SOBRAVIME, 2001). Falsas necessidades terapêuticas são criadas pela indústria farmacêutica para que sejam atendidas por medicamentos que, a rigor, muitas vezes estão em experimentação (SOBRAVIME, 1995). Além disso, lançam mão de meios diretos e indiretos para efetuar a publicidade de seus produtos, tendo já se constatado que uma atitude pouco crítica por parte dos médicos frente às atividades promocionais da indústria está associada a uma prescrição de baixa qualidade (HAAIJER-RUSKAMP e HEMMINKI, 1993).

Anualmente as empresas detentoras do registro do produto solicitam inúmeras alterações do registro, alterações estas referentes à formulação, embalagem, inovações tecnológicas e rotulagem. Desta forma, para minimizar o problema de informações equivocadas, incorretas ou mesmo a falta de informações, também poderia estar solicitando concomitantemente com estas alterações a atualização do texto de bula, tendo em vista que foi possível observar neste trabalho que as informações existem e são de fácil acesso.

No Brasil, o problema da má qualidade e tendenciosidade da informação distribuída pela indústria farmacêutica são quantitativamente muito importantes, além de ter características relacionadas à qualidade semelhantes aos problemas encontrados no mundo

desenvolvido, agravados pelas distorções não eliminadas pela atuação da vigilância sanitária por ocasião de revalidação de registro no caso de produtos antigos. Parece que existe algo inerente à natureza dos materiais informativos oriundos da indústria farmacêutica: tendem a exagerar benefícios (quando realmente existem) e a reduzir os riscos (SOBRAVIME, 1999).

De acordo com o a Declaração de Erice, documento resultante da Conferência Internacional sobre o Desenvolvimento de Comunicações Efetivas na Farmacovigilância realizada no período de 24 a 27 de setembro de 1997, na Sicília, sob auspícios da OMS, a informação a respeito da segurança de medicamentos tem de servir à saúde pública, toda a evidência necessária para avaliar e compreender riscos e benefícios deve estar amplamente disponível. Tal informação deve ser comunicada pela empresa detentora do registro do produto de modo efetivo e ético em relação ao conteúdo; a informação fornecida deve atingir as necessidades do consumidor. Além disso, o documento destaca a necessidade de abertura e franqueza nas comunicações entre as partes envolvidas, mesmo quando os dados são incompletos. Mas, por outro lado, existe também a preocupação de não permitir que informações incorretas ou distorcidas cheguem ao público (SOBRAVIME, 2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso racional de medicamentos deve assegurar uma utilização eficaz e de qualidade tal como a comercialização, distribuição, prescrição e uso destes em uma sociedade, com ênfase especial nas conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes (OMS, 1978). Para que o uso racional de medicamentos seja alcançado, é necessário que os consumidores tenham o direito de receber a informação correta sobre o medicamento. E, de uma forma geral, a pesquisa, avaliação, monitoração, e a comunicação dessa informação é de responsabilidade do detentor do registro. Ademais, o Código de defesa do Consumidor responsabiliza o fornecedor pela omissão ou abuso quanto à informação; no artigo 38 descreve que a veracidade e a correção da informação ou comunicação publicitária cabem a quem as patrocina (BRASIL, 1990).

Aos órgãos reguladores cabe a responsabilidade de fazer com que a legislação sanitária e a de defesa do consumidor sejam cumpridas, dando início ao controle de abuso publicitário promovido pela indústria farmacêutica (BERMUDEZ & BONFIM, 1999). O trabalho em conjunto de todas as partes envolvidas possibilitará a implementação de mecanismos de trabalho de pesquisa para atualização da informação sobre medicamentos que são importantes na promoção do uso racional de medicamentos no Brasil.

8. CONCLUSÃO

No mercado nacional de medicamentos 7,8 % de registro de medicamentos são de Fitoterápicos, destes 69,4 % são registros de fitoterápicos simples. Dos 69,4 % destes fitoterápicos simples, 70,86 % são constituídos por 10 espécies vegetais, em ordem decrescente: *Ginkgo biloba* L., *Hypericum perforatum* L., *Piper methysticum* F., *Cimicífuga racemosa* Nutt, *Valeriana officinalis* L., *Vitis vinifera* L., *Echinacea purpurea* L., *Aesculus hippocastanum* L., *Panax ginseng* C. A Mayer, *Cynara scolymus* L.

Todas as espécies são exóticas e para a maioria constam monografias em compêndios oficiais reconhecidos mundialmente. Além disso, a maioria consta na lista de registro simplificado da resolução - RE n. 89/04 da ANVISA.

As cinco espécies vegetais líderes de registro representam um número significativo de especialidades listadas nos bulários promocionais Dicionário de Especialidades Farmacêuticas – DEF e BR - Vade Mécum – VM.

A informação disponível nas 28 bulas avaliadas não é adequada e nenhuma se encontrava com todas as informações compatíveis com a literatura, sendo os principais pontos falhos: sinonímia popular; resultados de eficácia; via de administração; contra-indicações; uso em idosos, crianças e grupos de risco; reações adversas e interações medicamentosas.

Os dados disponíveis na literatura para cinco espécies vegetais líderes de registro permitiram a elaboração de bulas adequadas à RDC n. 140/04 – ANVISA.

Assim, este estudo sobre a qualidade da informação constante nas bulas dos principais medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil permitiu concluir que, além do conteúdo das bulas não atender às expectativas de uma informação atualizada e de qualidade, existe uma falha do estado, através dos órgãos reguladores, em avaliar, controlar e disponibilizar através da aprovação dos textos de bula a qualidade do conteúdo da informação disponível nos medicamentos fitoterápicos por ele regulado. Uma vez que o estado é responsável pela aprovação do registro do produto, formulação, processo produtivo e rotulagem, ficaram evidenciados que após o registro do medicamento e, conseqüentemente, dos textos de bulas, estas não são mais analisadas e tão pouco confrontadas com as informações bibliográficas atualizadas disponíveis, que posteriormente servirão de subsídio para o profissional de saúde e para o consumidor para o uso racional do medicamento.

9. REFERÊNCIAS

- AHLEMEYER, B.; KRIEGLSTEIN, J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of *Ginkgo biloba* extract for Alzheimer's disease. **Pharmacopsychiatry**, n. 36, p. s8 – s14, 2003.
- ALMEIDA, J.C.; GRIMSLEY, E. W. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. **Annals of Internal Medicine**, v. 125, n. 11, p. 940 – 941, 1996.
- ALTANA. Fiotan. Jaguariuna, 2003. 2 f. Bula.
- ALTANA. Laitan. Jaguariuna, 2003. 2 f. Bula.
- ANDREATINI, R.; LEITE, J. Effect of valepotriates on the behavior of rats in the elevated plus-maze during diazepam withdrawal. **European Journal Pharmacology**, v. 260, p. 233 – 235, 1994.
- ANG-LEE, M.K.; MOSS, J.; YUAN, C.S.; Herbal medicines and perioperative care. **Journal of the American Medical Association**, v. 286, n.2, p. 208 – 216, 2001.
- ANKE, J.; RAMZAN, I.; Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. F.) **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, n. 2-3, p. 153 – 160, 2004
- ANÔMIMO. Por que o Farmacêutico deve atuar na área de Fitoterapia? Conselho Federal de Medicina. Disponível em: http://www.crfms.org.br/cl_noticiasview.php?key=4. Acesso em: 08 dez. 2004.
- ANON, Medicines Control Agency Meeting. London UK, 1998.
- ANON, Medicines Control Agency Meeting. London UK, 2001.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Graves Reações Adversas associadas com *Piper methysticum* ou Kava-kava. **Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm** n. 14, de 20 dezembro de 2001, 2001.
- _____. Kava-kava (*Piper methysticum* L.) – Fiscalização intensificada. **Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm**, n. 5, de 12 de março de 2002., 2002a.
- _____. Hepatotoxicidade e interações medicamentosas com uso de Fitoterápicos **Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm** n. 6, de 5 de junho de 2002. 2002c.
- _____. Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) – Fiscalização intensificada **Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm** n. 7, de 15 de março de 2002., 2002b.
- _____. Dicionário de Definições Legais. Brasília, 2002d.
- ARIAS, T. D. **Glosario de Medicamentos**: desarrollo, evaluación y uso. Washington, Organización Panamericana de La Salud. Organización Mundial de La Salud, 1999.
- ASTA MÉDICA. **Dinaton**. São Paulo, 2002. 1 f. Bula.
- ATIVUS. **Triativ**. São Paulo. 2002. 2 f. Bula.
- BACKHAUSS, C.; KRIEGLSTEIN, J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. **European Journal Pharmacology**, v. 215, p. 265 – 269, 1992.
- BARBANEL, D. M.; YUSUFI, B.; O'SHEA, D.; BENCH, C. J. Mania in a patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St. John's wort and sertraline. **Journal. Psychopharmacology**, v. 14, p. 84 – 46, 2000.

- BARNES, J.; ANDERSON L. A.; PHILLIPSON J. D. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 53, n. 5, p. 583 – 600, 2001.
- BARONE, G. W.; GURLEY, B. J.; KETEL, B. L.; LIGHTFOOT, M. L.; ABUL-EZZ, S. R. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 34, p. 1013 – 1016, 2000.
- BARROS, J. A. C. A multiplicação de especialidades no mercado farmacêutico Instrumento a serviço da saúde? **Revista Saúde em debate**, n. 51, p. 51 – 59, 1996.
- _____. A (des) informação sobre medicamentos: o duplo padrão de conduta das empresas farmacêuticas. **Caderno de Saúde Pública**, v. 16, p. 421 – 427 2000.
- _____. A Preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos – Importância dos Sistemas de Farmacovigilância. **Revista Saúde em Debate**, n. 36, p. 76 – 80, 1992.
- _____. Propaganda de medicamentos: atentado à saúde. São Paulo: Hucitec, 1995.
- _____. Estratégias mercadológicas da indústria farmacêutica e o consumo de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, n. 17, p. 377 – 86, 1983.
- BASTIANETTO, S.; QUIRION, R. Natural extracts as possible protective agents of brain aging. **Neurology of Aging**, v. 23, p. 891 – 897, 2002.
- BAUER, S.; STÖRMER, E.; JOHNE, A.; KRÜGER, H. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St. John's wort in renal Transplant Patients. **Journal of Clinic Pharmacology**, v. 55, p. 203 – 211, 2003.
- BAUM, S. S.; HILL, R.; ROMMELSPACHER, H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. **Program Neuropsychopharmacol Biology Psychiatry**, v. 22, p. 1105 – 1120, 1998
- BELLO, C. M.; MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. p. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 2, p. 75 – 83, 2002.
- BENDAZZOLI, W. S., Fitomedicamentos: Perspectivas de resgate de uma terapia histórica. **O Mundo da Saúde** (São Paulo), v. 24, n. 2, p. 123 – 126, 2000.
- BERMAN, A. Herb-drug Interactions. **Lancet**, v. 355, p. 134 – 138, 2000.
- BERMUDEZ, J. A. Z.; BONFIM, J. R. A. (org.) Medicamentos e a reforma do setor saúde. São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1999. p.223 – 235.
- BEVILÁCQUA, D. F.; NEIRA, H. E.; MADEIRA, L. M. LAGANA, M. T. Uso popular de medicamentos de origem vegetal em lactentes. **Revista da Escola de Enfermagem USP** (São Paulo), v. 19, n. 1, p. 21 – 42, 1985.
- BHATTACHARYA, S.; CHAKRABARTI, A.; CHATTERJEE, S. Activity profiles of two hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models. **Pharmacopsychiatry**, v. 31 s. 1, p. 22 – 29, 1998.
- BIBER, A. Pharmacokinetics of Ginkgo biloba extracts. **Pharmacopsychiatry**, v. 36, p. s32 – s37, 2003.
- BIBER, A.; FISCHER, H.; RÖMER, A. CHATTERJEE, S. S. Oral Bioavailability of Hyperforin from *Hypericum* Extracts in Rats and Human Volunteers. **Pharmacopsychiatry**, v.31, p. 36 – 43, 1998.
- BIFFIGNANDI, P. M.; BILIA, A. The growing knowledge of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L) drug interactions and their clinical significance. **Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental**, v. 61, n. 7, p. 389 – 394, 2000.
- BILIA, A. Ginkgo biloba L. **Fitoterapia**, v. 73, p. 276 – 279, 2002.

- BILIA, A.; GALLON, S.; VINCIERI, F. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. **Life Science**, v. 70, n. 22, p. 2581 – 2597, 2002.
- BILIA, A.; GALLON, S.; VINCIERI, F. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. **Life Science**, v. 70, n. 26, p. 3077 – 3096, 2002.
- BIOSINTÉTICA. Jarsin®300. São Paulo. 2002. 1 f. Bula.
- BISSET, N. G. **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**. A handbook for practice on a scientific basis. 1st. ed. Stuttgart : MedPharm, 1994.
- BLOMFIELD, H. **Hypericum (St. John's Wort) and Depression**. Los Angeles: Newsweek, 1996.
- BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. **Herbal medicine – Expanded Comission E monographs**. Austin: American Botanical Council, 2000.
- _____. Herb sales down 15 percent in mainstream market. **Herbalgram**, v. 51, p. 69, 2001.
- _____. Kava safety questioned due to case reports of liver toxicity. **Herbalgram**, v. 55, p. 26 – 32, 2002.
- _____. **The Complete German Comission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. Austin: American Botanical Council, 1998.
- _____. **The Complete German Comission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. Austin: American Botanical Council, 2000.
- BODINET, C.; FREUDENSTEIN, J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. **Breast cancer research and Treatment**, v. 76, p. 01 – 10, 2002.
- BOERNER, R.; SOMMER, H.; BERGER, W.; SCHIMIDT, U. MANNEL, M. Kava-lava extract LI150 is as Oripamol and buspirone in Generalised anxiety disorder an 8 week randomized, double-blind multi-cente clinical trial in 129 out patients. **Phytomedicine**, v. 10, suppl. 4, p. 38 – 49, 2003.
- BONIEL, T.; DANNON, P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice. **Harefuah**, v.140, n. 8, p. 780 – 783, 2001.
- BOONEN, G.; FERGER, B.; KUSCHINSKY, K.; HA"BERLEIN, H. In vivo effects of the kavapyrones (+)-dihydromethysticin and (±)-kavain on dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. **Planta Medica**, n. 64, p. 507 – 101, 1998.
- BORELLI, F.; IZZO, A.; ERNST, E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. **Life Science**, v. 73, p. 1215 – 1229, 2003.
- BORELLI, F.; ERNST, E. *Cimicifuga racemosa*: a review of its clinical efficacy. **European Journal Clinic Pharmacology**, n. 58, p. 235 – 241. 2002.
- BOUNTHANH, C.; BERGMANN, C.; BECK, J.P.; HAAG-BERRURIER, M.; ANTON, R.; Valepotriates, a new class of citotoxic e antitumor agents. **Planta Medica**, v. 41, p. 21 – 28, 1981.
- BR VADE-MECUM 2001/2002. 7^a ed. São Paulo: Soriak, 2002.
- BR VADE-MECUM 2003/2004. 9^a ed. São Paulo: Soriak, 2004.
- BRASIL, Ministério da Justiça. Lei n. 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1990.

BRASIL, Ministério da Saúde. Decreto n. 9.094, de 10 de junho de 1977. Regulamenta a Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1977.

_____. Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1999.

_____. Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1976.

_____. Portaria n. 110, de 10 de março de 1997. Institui roteiro para texto de bula de medicamentos, cujos itens devem ser rigorosamente obedecidos, quanto à ordem e conteúdo. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1997.

_____. Portaria n. 123, de 19 de outubro de 1994. Estabelece técnica para registro de fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1994.

_____. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Estabelece as diretrizes básicas da Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1998.

_____. Portaria SNFMF n. 22, de 30 de outubro de 1967. Dispõe sobre regulamentação de produto fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1967.

_____. Portaria SNVS n. 65/84. Dispõe sobre roteiro para texto de bula de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1984.

_____. Portaria SVS/MS n. 6, de 31 de janeiro de 1995. Instituir e normatizar o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 1995.

_____. Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos. Brasília, 2001.

_____. Resolução – RDC n. 17, de 24 de fevereiro de 2000. Estabelece Regulamento técnico sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2000.

_____. Resolução – RDC n. 48, de 16 de março de 2004. Estabelece Regulamento técnico sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2004a.

_____. Resolução – RDC n. 88, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2004b.

_____. Resolução – RDC n. 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Lista de registro simplificado de fitoterápicos”. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2004c.

_____. Resolução – RDC n. 90, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos”. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2004d.

_____. Resolução – RDC n. 91, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Guia para a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos”. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2004e.

_____. Resolução – RDC n. 140, de 29 de maio de 2003. Define novas regras para as bulas de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2003.

_____. Resolução – RE n. 356, de 28 de fevereiro de 2002. Kava-Kava (*Piper methysticum* L.) - Fiscalização intensificada. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2002a.

_____. Resolução – RE n. 357, de 28 de fevereiro de 2002. Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) – Fiscalização intensificada. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 2002b.

BRATMAN, S.; GIRMAN, A.M. **Mosby Handbook of Herbs and Supplements and their therapeutic uses**. St. Louis: Mosby, 2003

BRAZIER, N.C.; LEVINE, A.H.M. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: A compendium for health care professionals. **American Journal of Therapeutics**, n. 10, p. 163 – 169, 2003.

BREIDENBACH, T.; HOFFMANN, M. W.; BECKER, T.; SCHLITT, H.; KLEMPNAUER, J. Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin. **Lancet**, v. 355, p. 1912, 2000.

_____. Profound drop of cyclosporin a whole blood through levels cause by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). **Lancet**, v. 355, p. 1912, 2000.

BRIDI, R.; STEFFEN, V.; HENRIQUES, A. Investigação da atividade antioxidante do extrato padronizado de *Ginkgo biloba* L. (Egb761) em ratos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 2, p. 159 – 164, maio/ago 2001.

BRISKIN, D. Medical Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. **Plant Physiology**, v. 124, p. 507 – 514, 2000.

BROCKMÖLLER, J.; REUM, T.; BAUER, S.; HUBNER, W. D. AND ROOTS, I. Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and Effects on Photosensitivity in Humans. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 94 – 101, 1997.

BUTTERWECK, V.; JÜRGENLIEMK, G.; NAHRSTEDT, A. and WINTERHOFF, H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test. **Planta Medica**, v. 66, p. 3 – 6, 2000.

BUTTERWECK, V.; PETEREIT, F.; WINTERHOFF, H. and NAHRSTEDT, A. Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test. **Planta Medica**, v. 64, p. 291 – 294, 1998.

BUTTERWECK, V.; WALL, A.; LIEFLANDER-WULF, U. et al. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assay for antidepressant activity. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, suppl. 2, p. 117 – 124, 1997.

CAGNACCI, A.; ARANGINO, S.; RENZI, A.; ZANNI, A.; MALMUSI, S.; VOLPE, A. Kava-kava administration reduce anxiety in perimenopausal women. **Maturita**, n. 44, p. 103 – 109, 2003.

CALAPAI, G.; CRUPI, A.; FIRENZUOLI, F.; CONSTANTINO, G.; INFERRERA, G.; CAMPO, G. M.; CAPUTI, A. P. Effects of *Hypericum perforatum* on Levels of 5-Hydroxytryptamine, Noradrenaline and Dopamine in the Cortex, Diencephalon and Brainstem of the Rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 51, p. 723 – 728, 1999.

CAMPO, J.; McNABB, J.; PEREL, J.; MAZARIEGOS, G.; HASEGAWA, S.; REYES, J. Kava-induced fulminate hepatic failure. **Journal American Academy Children Adolescent Psychiatry**, v. 41, n. 6, p. 631 – 632, 2002.

CAÑIGUERAL, S.; VANACLOTXA, B. **Fitoterapia, vademecum de precisión**. 4^a ed. Barcelona: Masson. 2003.

CAPASSO, R.; IZZO, A. A.; PINTO, L.; BIFULCO, T.; VITOBELLO, C.; MASCOLO, N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. **Fitoterapia**, n. 71, p. 58 – 65, 2000.

CAWTE, J. Psychoactive substance of the South Seas: betel kava and piruti. **Journal Psychiatry**, v. 19, p. 83 – 87, 1988

- CFM – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Parecer n. 04 de 14 de janeiro de 1992.
- CFM – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Parecer n. 06 de 8 de março de 1991.
- CHANG, H.; BUT, P. H. *Pharmacology and Applications of Chinese*. **Materia Medica**, n. 1. Singapore: World Scientific, 1986.
- CHATTERJEE, S.; BHATTACHRYA, K.; WONNEMANN, M.; SINGER, A.; MÜLLER, W. E. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. **Life Science**, v. 63, n. 6, p.499 – 510, 1998b.
- CHATTERJEE, S.; NÖLDNER, M.; KOCH, E.; ERDELMEIER, C. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hiperforin: the neglected possibility. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, s. 1, p. 7-15, 1998a.
- CHETLEY, A. **Medicamentos problema**. 2. ed., Health Health Action international (HAI-Europe), 2a, p. 149, 1995.
- CIPLAN – Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação. Resolução CIPLAN n. 8, de 8 de março de 1988. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 11 de março de 1988.
- CLOUATRE, D. Kava kava: examining new reports of toxicity. **Toxicology Letters**, n. 150, p. 85 – 96, 2004.
- CONNOR, K. M.; DAVIDSON, J. R.; CHURCHILL, L. E. Adverse-effect profile of kava. **CNS Spectrums**, v. 6, n. 30, p. 848 – 853, 2001.
- COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária Proteção e Defesa da Saúde**. São Paulo: HUCITEC, 1999.
- CUPP, M. Herbal remedies: adverse effects and drug intereaction. **American Family Physician**, v. 59, n. 5, p.1239 – 1245, 1999.
- CVETKOVIC, R. S.; GOA, K. L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the manafement of HIV infection. **Drugs**, v. 63, p. 769 – 802, 2003.
- DAVIES, L.; DREW, C. A.; DUFFIELD, P.; JOHNSTON, G. A. R.; JAMIESON, D. D. Kava pyrones and resin studies on GABA_A, GABA_B and benzodiazepine binding sites in rodent brain. **Pharmacology and Toxicology**, v. 71, p. 120 – 126, 1992.
- DEF – DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. 2001/2002. 30^a ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2002.
- DEF – DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. 2003/2004. 32^a ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2004.
- DEFEUDIS, F. Bilobalides and Neuroprotection. **Pharmacological Research**. v. 46, n. 6, p. 565 – 568, 2002.
- DELSIGNORE, R.; ORLANDO, S.; COSTI, D.; BARONI, M.C.; BUTTURINI, U. Clinical comparative evaluation of a stabilized valeriana extract and placebo. **Settimana Medica**, v. 68, n. 9, p. 437 – 447, 1980.
- DENHAM, A.; MCLNTYRE, M.; WHITEHOUSE, J. Kava the unfold story: report on a work in progress. **Journal Alternative Complement Medicine**, n. 8, p. 237 – 263, 2002.
- DIAMOND, B.; SHIDLETT, S.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R. *Ginkgo biloba* extract: Mechanisms and clinical indications. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, p. 668 – 678, 2000.
- DIAS, H. **Direitos e Obrigações em Saúde**. Brasília: ANVISA, 2002.
- DIAS, T. **Produtos Fitoterápicos à luz da legislação vigente e confiabilidade de suas indicações terapêuticas**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Farmácia) -

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Orientador: Grace Gosmann. Porto Alegre: UFRGS, 1997.

DICARLO, G.; BORRELLI, F.; ERNST, E.; IZZO, A. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 6, 2001.

DIRENZO, G. *Ginkgo biloba* e the central nervous system. **Fitoterapia**, v. 71, p. s43 – s47, 2000.

DONATH, F.; QUISPE, S.; DIEFENBACH, K. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. **Pharmacopsychiatry**, v. 33, n. 6, p. 47 – 53, 2000.

DONFRANCESCO, R.; DELL'UOMO, A. *Ginkgo biloba* in Down Syndrome. **Phytomedicine**, n. 11, p. 469, 2004

DONOVAN, J. L.; DEVANE, C. L.; CHAVIN, K. D.; WANG, J. S.; GIBSON, B. B.; GEFROH, H. A.; MARKOWITZ, J. S. Multiple Nighttime Doses of Valerian (*Valeriana officinalis*) had Minimal Effects on CYP 3A4 Activity and no Effect on CYP 2D6 Activity in Healthy Volunteers. **Metabolism and Disposition**, v. 32, p. 1333 – 1336, 2004.

DUFFIELD, A. M.; JAMIESON, D. D.; LIDGARD, R. O.; DUFFIELD, P. H.; BOURNE, D. J. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. **Journal of Chromatography**, v. 475, p. 273 – 281. 1989.

DUKE, J. A. **Handbook of Medicinal Herbs**. Boca Raton: CRC, 1985.

DUKER, E.; KOPANSKI, H.; WUTTKE, W. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. **Planta Medica**, v. 57, p. 420 – 425, 1991.

ERNST, E. Herbal medicines: where is the evidence? **British Medical Journal**, v. 321, n. 12, p. 395-396, 2000.

_____. Second thoughts about safety of St. John's wort. **Lancet**, v. 354, p. 2014 – 2016, 1999.

_____. The risk-benefit profile commonly used herbal therapy: ginkgo, St. John's wort, ginseng, Echinacea, saw palmetto and kava. **Annals of Internal Medicine**, v. 36, p. 42 – 53, 2002

ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. **ESCOP Monographs: On the Medicinal Uses of Plant Drugs**. Fascicules 3 and 5. London: ESCOP, 1997.

ESTES, J.; STOLPMAN, D.; OLYAEI, A.; CORLESS, C.; HAM, J. High Prevalence Of Potentially Hepatotoxic Herbal Supplement Use In Patients With Fulminant Hepatic Failure. **Archives of Surgery**, v. 138, n. 8, p. 852 – 858, 2003.

EUROFARMA. **Equitam**. São Paulo, 2002. 4 f. Bula.

EUROFARMA. **Hiperex**. São Paulo, 2002. 4 f. Bula.

FETROW, C.; AVILA, J. **Professionals Handbook of Complementary and Alternative Medicine**. Springhouse: Springhouse. 1999.

FINDLING, L.; McNAMARA N.; O'RIORDAN, M.; REED, M.; DEMETER, C.; BRANICKY, L. BLUMER, J. An open-label pilot study of St. John's wort in juvenile depression. **Journal Academy Children Adolescent Psychiatry**, n. 42, p. 908 – 914, 2003.

FOLCARA, S. C.; DELLACASSA, E.; BANDONI, A. L. Plantas Medicinales y Fitoterapia. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 22, n. 3, p. 122 – 125, 2003.

FONG, K.; KINNER, P. Retrobulbar haemorrhage associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. **Postgrad Medical Journal**, v. 79, n. 935, p. 531 – 532, 2003.

- FONTOVIT. **Ginkoplus**. São Paulo. 2004 2 f. Bula
- FONTOVIT. **Motiven**. São Paulo. 2004 2 f. Bula
- FONTOVIT. **Valerin**. São Paulo. 2004 2 f. Bula
- FORLIN, J.; CARDOZO JUNIOR, E. L.; TAKEDA, I. J. M. **Análise das informações contidas em bulas de xaropes fitoterápicos comercializados na cidade de Toledo/PR**. In: CONGRESSO DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA DE PONTA GROSSA, 4 – UNIPAR – Universidade Paranaense, 2002.
- FOSTER, S.; TYLER, V. E. **Tyler's Honest Herbal**. A sensible guide to the use of herbs and related remedies. New York: Haworth Herbal, 1999.
- FREI-KLEINER, S.; SCHAFFNER, W.; RAHLFS, V. W.; BODMER, C. H.; BIRKHAUSER, M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. **Maturitas: The European Menopause Journal**, v. 51, p. 397 – 404, 2005.
- FRIEDE, M.; HENNEICKE von ZEPOLON, H.; FREUDENSTEIN, J. Differential therapy of mild to moderate depressive episodes (ICD-10 F 32,0; F32,1) with St John's wort. **Pharmacopsychiatry**, v. 34, p. s38 – S41, 2001.
- FUGH-BERMAN, A. Herb-drug interactions **The Lance**, v. 355, n. 8, p. 134 – 138. 2000
- GAMBARA, C.; GHIGLIERI, O.; TOLU, p. MONTIS, M. G.; GIACHETTI, D.; BOMBARDELLI, E. and TAGLIAMONTE, A. Efficacy of an *Hypericum perforatum* (St John's wort) Extract in Preventing and Reverting a Condition of Escape Deficit in Rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 247 – 257, 1999.
- GASTER, B.; HOLROYD, J. St John's wort for depression - A systematic review. **Archives in internal medicine**, v. 160, n. 2, p. 152 – 156, 2000.
- GASTPAR, M.; KLIMM, H. Treatment of anxiety, tension and restlessness states with kava special extract WS490 in general practice: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. **Phytomedicine**, v. 10, n. 8, p. 631 – 639, 2003.
- GASTPAR, M.; SINGER, A.; ZELLER, K. Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. **Pharmacopsychiatry**, v. 38, n. 2, p. 78 – 86, 2005.
- GAUDINEAU, C.; BECKERMAN, R.; WELBOURN, S.; AUCLAIR, K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, n. 318, p. 1072 – 1078, 2004.
- GEIER, F.; KONSTANTINOWICZ, T. Kava treatment in patients with anxiety. **Phytotherapy Resource**, v. 18, n. 4, p. 297 – 300. 2004.
- GERHARD, U.; LINNENBRINK, N.; GEORGHIADOU, C.; HOBI, V. Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives. **Revue Suisse de Medicine Praxis**, n. 85, v. 15, p.473 – 481, 1996.
- GLEITZ, J.; BEILE, A.; PETERS, T. (+/-) Kavain inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na⁺-channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex. **Neuropharmacology**, v. 34, n. 9, p. 1133 – 1138, 1996.
- GONÇALVES, S. A.; MELO, G.; TOKARSKI, M. H. L.; BARBOSA-BRANCO, A. Bulas de Medicamentos como Instrumentos de Informação técnico-científica. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 33 – 39, 2002.
- GORDON, J. B. SSRIs and St. John's wort: possible toxicity? **American Family Physician** v. 57, p. 950, 1998.

- GOW, P.; CNNELLY, N.; HILL, R.; CROWLEY, P.; ANGUS, P. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. **Medical Journal of Australia**, v. 178, n. 5 p. 442 – 443, 2003.
- GRANGER, A. *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. **Age and Ageing**, n. 30, p. 523 – 523, 2001
- GRANT, K. L. Top-Selling Herbal Supplements. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 5, n. 4, p. 357 – 366, July/August, 1999.
- GRUNZE, H.; LANGOSCH, J.; SCHIRRMACHER, K.; BINGMANN, D.; VON WEGERER, J.; WALDEN, J. Kava pyrones exert effects on neuronal transmission and transmembraneous cation currents similar to established mood stabilizers--a review. **Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry**, v. 25, n. 8, p. 1555 – 1570, 2001.
- GUTIERREZ, S.; ANG-LEE, M. K.; WALKER, D. J.; ZACNY, J. P. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 78, n. 1, p. 57 – 64, 2004.
- HA, H. R.; CHEN, J.; FREIBURGHHAUS, A. U.; FOLLATH, F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P450. **Journal Clinic Pharmacology**, v. 39, p. 321 – 326, 1995.
- HAAIJER-RUSKAMP, F. M.; HEMMINKI, E. Social aspect of drugs use. **European Series**, v. 45, p. 97 – 124, 1993.
- HALL, S. D.; WANG, S. M.; HAMMAN, M. A.; VASADA, N. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 74, p. 525 – 535, 2003.
- HALLAM, K.; OLIVER, J.; McGRATH, C.; NORMAN T. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 18, n. 8, p. 619 – 625, 2003.
- HENDERSON, L.; YUE, Q. Y.; BERQUIST, C.; GERDEN, B.; ARLETT, P. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 4, p. 349 – 356, 2002.
- HENDRIKS, H.; BOS, R.; ALLERSMA, D.P.; MALINGRÉ, Th. M.; KOSTER, A.S. Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. **Planta Medica**, v. 42, p. 62 – 8, 1981.
- HENDRIKS, H.; BOS, R.; WOERDENBAG, H. J.; KOSTER, A.S. Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. **Planta Medica**, v. 56, n. 1, p. 28 – 31, 1985.
- HERBAL MEDICINES. **A Guide for Health Care Professionals**. London: Pharmaceutical, 1996.
- HERBARIUM. **Cimicufuga**. Colombo, 2003. 2 f. Bula.
- HERBARIUM. **Clifemin**. Colombo, 2003. 2 f. Bula.
- HERBARIUM. **Hipericin**. Colombo, 2003. 4 f. Bula.
- HERBARIUM. **Kaka kava**. Colombo, 2003. 4 f. Bula.
- HERBARIUM. **Recalm**. Colombo, 2003. 2 f. Bula.
- HERRERA-RELLANO, A.; LUNA-VILLEGAS, G.; CUEVAS-URIOSTEGUI, M. Et. Al. Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. **Planta Medica**, p. 695 – 699, 2001.
- HOBBS, C. **Ginkgo biloba: Elixir of Youth**. Capitola, CA: Botanica. 1991
- _____ Valerian. **Herbalgram**, v. 21, p. 19 – 34, 1989.

HORSCH, S.; WALTHER, C. *Ginkgo biloba* special extract EGb761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD): a review based on randomized, controlled studies. **International Journal Clinic Pharmacology and Therapy**, n. 42, p. 63 – 72, 2004

HOUGHTON, P.J. The biological activity of Valerian and related plants. **Journal Ethnopharmacology**, v. 22, n. 2, p. 121 – 142, 1988.

_____. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, n. 51, p. 505 – 512, 1999.

HUH, H.; STABA, E. The botany and chemistry of *Ginkgo biloba* L. **Journal of Herbs, Spices and Medical Plants**, n. 1, p. 92 – 124, 1992.

HUMBERSTON, C.; AKHTAR, J.; KRENZELOK, E. Acute hepatitis induced by kava kava. **Toxicol Clinic Toxicology**, v. 41, n. 2, p. 109 – 113, 2003.

INFAN. **Ansiopax**. Caruaru.2003. 3 f. Bula.

IZZO, A.; DI CARLO, G.; BORRELLI, F.; ERNST, E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. **International Journal of Cardiology**, v. 1, p. 1 – 14, 2004.

IZZO, A.; ERNST, E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. **Drugs**, v. 61, n. 15, p. 2163 – 2175, 2001.

JACOBSON, J.; FEINMAN, L.; LIEBES, L. Pharmacokinetics, safety and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's Wort Plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 2, p. 517 – 524, 2001.

JACOBSON, J. S.; TROXEL, A. B.; EVANS, J. Randomized trial of *Black Cohosh* for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 10, p. 39 – 45, 2001.

JANSSENS, D.; MICHIELS, C.; DELAIVE, E.; DRIEU, K.; REMACLE, J. Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by *Ginkgo biloba* extract and bilobalide. **Biochemic Pharmacology**, v. 50, p. 991 – 999, 1995.

JIANG, X.; WILLIAMS, K.; LIAUW, W. Effect of st. John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. **Journal Clinic Pharmacology**, v. 54, n. 5, p. 592 – 599, 2004.

JOHNE, A.; BROCKMOLLER, J.; BAUER, S.; MAURER, A.; LANGHEINRICH, M.; ROOTS, I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 66, p. 338 – 345, 1999.

KALB, R.; TRAUTMANN-SPONSEL, R.; KIESER, M. Efficacy and tolerability of hypericum extract WS5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 34, p. 96 – 103, 2001.

KAMINSKY, L. S.; ZHANG, Z. Y. Human P450 metabolism of warfarin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 73, p. 67 – 74, 1997.

KANOWSKI, S.; HOERR, R. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **Pharmacopsychiatry**, n. 36, p. 297 – 303, 2003.

KAPUSTA, M.; DUSEK, J. Therapeutic and toxicologic aspects of biological effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). **Ceska Slov Farm**, v. 52, n. 1, p. 20 – 28, Jan 2003.

KELEDJIAN, J.; DUFFIELD, P. H.; JAMIESON, D. D.; LIDGARD, R. O.; DUFFIELD, A. M. Uptake into mouse brain of four compounds present in psychoactive beverage kava. **Journal of Pharmaceutical Science**, n. 77, p. 1003 – 1006, 1988;

- KINZLER, E.; KRÖMER, J. Wirksamkeit eines Kava-spezial-extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. **Arzneimittel Forschung (Drug Research)**, v. 41, p. 584 – 588, 1991.
- KLEPSEK, T. B.; KLEPSEK, M. E. Unsafe and potentially safe herbal therapies. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, n. 2, p. 125 – 138, 1999.
- KLEY HERTZ. **Ginkocaps**. Porto Alegre. 2003. 2f. Bula.
- KLIGLER, B. *Black Cohosh*. **American Family Physician**, v. 68, n. 1, p. 114 – 116, 2003.
- KLINGER. *Clibium*. São Paulo, 2002. 1 f. Bula.
- KLOHS, M. W.; KELLER F.; WILLIAMS, R. E.; TOEKES, M. I.; CRONHEIM, G. E.; A chemical and pharmacological investigation of *Piper methysticum* Forst. **Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, v. 1, p. 95 – 103, 1959.
- KNOLL. **Tanakan**. 2002. Rio de Janeiro. 1 f. Bula
- KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara 2001/2002**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- _____. **Dicionário terapêutico Guanabara 2003/2004**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- _____. Quão completas e corretas são as bulas de nossos medicamentos. **Infarma**, v. 4, n. 1/6, p. 11 – 15, 1995.
- KUDOLO, B. The effect of 3-month ingestion of *G. biloba* L. extract (Egb761) on pancreatic β -cell function in response to glucose loading in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of Clinical Pharmacology**, n. 41, p. 600 – 611, 2001.
- KUDOLO, B.; DORSEY, S.; BLODGETT, J. Effect of the ingestion of *Ginkgo biloba* extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects. **Thrombosis Research**, n. 108, p. 151– 160, 2002
- KUHLMANN, J.; BERGER, W.; PODZUWEIT, H.; SCHIMIDT, U. The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. **Pharmacopsychiatry**, v. 32, n. 6, p. 235 – 241, 1999.
- KURZ, A.; VAN BAELEN, B. *Ginkgo biloba* compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: A review based on the meta-analyses by the Cochrane Collaboration. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, n. 18, p. 217 – 226, 2004.
- LAAKMANN, G.; SCHÜLE, C.; BAGHAI, T.; KIESER, M. St John's wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, s. 1, p. 54 – 59, 1998.
- LAAKMANN, G.; JAHN, G.; SCHULE, C. *Hypericum perforatum* extract in treatment of mild to moderate depression. Clinical and pharmacological aspects. **Nervenarzt**, v. 73, n. 7, p. 600 – 612, 2002.
- LANTHONY, P.; COSSON, J. Evolution de la vision des couleurs dans la rétinopathie diabétique debutante traitée par l'extrait de *Ginkgo biloba* L. **Journal France Ophthalmology**, n. 11, p. 671 – 674, 1998
- 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.
- LE BARS P. L.; KIESER, M.; ITIL, K. Z. 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorder**, n.11, p. 230 – 237, 2000.

- LE BARS, P. L.; KARTZ, M. M.; BERMAN, N.; ITIL, T. M.; FREEDMAN, A. M.; SCHATZBERG, A. F. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. **Journal of the American Medical Association**, v. 278, p. 1327 – 1332, 1997.
- LeBUISSON, D.; LEROY, L.; RIGAL, G. Traitement des dégénérescences “maculaires séniles” par l’extrait de *Ginkgo biloba*. **Press Médecine**, n. 15, p. 1556 – 1558, 1986.
- LECRUBIER, Y.; CLERC, G.; DIDI, R.; KIESER, M. Efficacy of St. john’s Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, p. 1361 – 1366, 2002.
- LEE, A.; MINHAS, R. MATSUDA, N.; LAM, In sleep disturbances associated with anxiety disorders results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Journal of Affective Disorders**, n. 78, p. 101 – 110, 2004.
- LEFEBVRE, T.; FOSTER, B. C.; DROUIN, C. E.; KRANTIS, A.; LIVESEY, J. F.; JORDAN, S. A. In vitro activity of commercial valerian root extra against human cytochrome P450 3A4. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 2, p. 265 – 273, 2004
- LEHMANN, E.; KINZLER, E.; FRIEDEMANN, J. Efficacy of a special kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excited ness of non-mental origin – double-blind, placebo-controlled study of four weeks treatment. **Phytomedicine**, n. 3, p. 113 – 119, 1996.
- LEHRL, S. Clinical efficacy of kava extract WS 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 83, p. 2 – 3, 2004.
- LÉVI-STRAUSS, C. A ciência do concreto. In: **O pensamento selvagem**. Campinas: Papyrus, 1989. p. 15 – 50.
- LEWIS, E. Should we be concerned about herbal remedies? **Journal of Ethno-Pharmacology**, v. 75, p. 141 – 164, 2001.
- LINDE, K.; BERNER, M. Commentary: Has Hypericum found its place in antidepressant treatment? **British Medical Journal**, v. 319, p. 1539, 1999.
- LINDE, K.; RAMIREZ, G.; MULROW, C. D.; PAULS, A.; WEIDENHAMMER, W.; MELCHART, D. St. John’s wort for depression – An overview and meta-analysis of randomized clinical trials. **British Medical Journal**, v. 313, p. 253 – 258, 1996.
- LISKE, E. Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecological disorders. **Advances in Therapy**, n. 15, p.45 – 53, 1998.
- LIU, Z.; YANG, Z.; ZHO, M.; HUO, J. Estrogenicity of *Black cohosh* and its effect on estrogen receptor level in human breast cancer MCF-7 cells. **Wei Sheng Yan Jiu**, v. 30 n. 2, p. 77 – 80. 2001a.
- LIU, Z.; YU, B.; HUO, J.; LU, Q.; CHEN, M.; CHEN, J. Estrogenic effects of *Black cohosh* in mice and on estrogen receptors in MCF-7 cells. **Jounal Medicine Food**, v. 4, n. 3, p. 171 – 178, 2001b.
- LONTOS, S.; JONES, R.; ANGUS, P.; GOW, P. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing *Black cohosh*. **Medical Journal of Australia**, v. 179, p. 390 – 391, 2003.
- LUO, Y.; SMITH, J. V.; PARAMASIVAM, V.; BURDICK, A.; CURRY, K. J.; BUFORD, J. P.; KHAN, I.; NETZER, W.J.; XU, H.; BUTKO, P. Inhibition of amyloid- γ -aggregation and caspase-3 activation by the *Ginkgo biloba* extrat EGB-761. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.**, v. 99, n. 19, p. 12197 – 12202, 2002.

- LY, J.; PERCY, L.; DHANANI, S. Use of dietary supplements and their interactions with prescription drugs in the elderly. **American Journal of Health-System Pharmaceutics**, v. 59, p. 1759 – 1762, 2002.
- MACLENNAN, K. M.; DARLINGTON, C. L.; SMITH, P. F. The CNS effects of *Ginkgo biloba* extracts and ginkgolide B. **Progress in Neurobiology**, v. 575, p. 1 – 23, 2002.
- MAI, I.; KRÜGER, H. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort with the immunosuppressant cyclosporine. **International Journal Clinic Pharmacology**, v. 38, p. 500 – 502, 2000.
- MAI, I.; STÖRMER, E.; BAUER, S.; KRÜGER, H.; BUDDE, K.; ROOTS, I. Impact of St. John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 819 – 822, 2003.
- MALSCH, U.; KIESES, M. Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. **Psychopharmacology**, v. 157, n. 3, p. 277 – 283, 2001.
- MARJAN FARMA. **Iperisan**. São Paulo. 2002. 2 f. Bula.
- MARQUES, L. C.; PETROVICK, P. R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. p.; MENTZ, L. A. (org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 5ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: UFRGS, UFSC, 2003. Capítulo 14, p. 327 – 370.
- MATHEWS, J. M.; ETHERIDGE, A. S.; BLACK, S. R. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. **Drug Metabolism and Disposition**, n. 30, p. 1153 – 1157, 2002.
- MATHIJSSSEN, R.; VERWEIJ, J.; BRUIJIN, P.; LOOBS, W.; SPARREBOOM, A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. **Journal of the National Cancer institute**, v. 94, n. 16. p. 1247 – 1249. 2002
- MATTHEWS, K. Association of *G. biloba* L. with intracerebral haemorrhage. **Neurology**, n. 5, p. 1993, 1998.
- MAUERER, A.; JOHNE, A.; BAUER, S. Interaction of St John's wort extract with phenoprocumon. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 2, p. 131 – 138, 1999.
- MCA (Medicines Control Agency) - Committee on safety of medicines. Reminder: St John's wort (*Hypericum perforatum*) interactions. **Current Problems in Pharmacovigilance**, v. 26, p. 1 – 8, May 2000.
- McGUFFIN, M.; HOBBS, C.; UPTON, R. **Botanical Safety Handbook**. Boca Raton; CRC, 1997. p. 29 – 30.
- McKENNA, M.; JONES, K.; HUMPHREY, S. *Black cohosh*: efficacy, safety, and use in clinical and preclinical applications. **Alternative Therapies**, v. 7, n. 3, p. 93 – 100, 2001.
- MEISEL, C.; JOHNE, A.; ROOTS, I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo. **Atherosclerosis**, v. 167, n. 2, p. 367, 2003
- MENNINI, T.; GOBBI, M. The antiessant mechanism of *Hypericum perforatum*. **Life Science**, v. 75, p. 1021 – 1027, 2004.
- MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P. Plantas Medicinais: a coerência e a confiabilidade das indicações terapêuticas. **Caderno de Farmácia**, v. 5, n. 1/2, p. 93 – 116, 1989.
- MESSEGUER, E.; TABOADA, R.; SANCHEZ, V.; MENA, M. A.; CAMPOS, V.; GARCIA DE YEBENES, J. Life threateniang parkinsonism induced by kava-kava. **Movement Disorders**, v. 17, p. 195 – 196. 2002.

- MEYBOOM, R., LINDQUIST, M., ABC of Drug-Related Problems. **Drug Safety**, v. 22, n. 6, p. 415-423, Jun 2000.
- MILLER, L. G. Herbal Medicines: Selected Clinical Trials Considerations Focusing on Known or Potential Drug-Herb Interactions. **Archives of Internal Medicine**, n. 158, p. 2200 – 2211, 1998.
- MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. **Fitoterapia**, v. 66, n. 2, p. 99 – 112, 1995.
- MORIMOTO, T.; KOTEGAWA, T. TSUTSUMI, K. Effects of st. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. **Journal clinic pharmacology**, n. 44, p. 95 – 101, 2004.
- MORS, W. Plantas Mediciniais. **Ciência Hoje**, v. 1, n. 3, p. 51 – 54, 1982.
- MOSSABEB, R.; KRAFT, D.; VALENTA, R. Evaluation of the allergenic potential of *Ginkgo biloba* extracts. **Wien Klinischer Wochenschrift**, n. 113, p. 580 – 587, 2001.
- MUELLER, S.; UEHLEKE, B.; WOEHLING, H. Effects of St. John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 75, n. 6, p. 546 – 557, 2004.
- MÜLLER, W. E., ROLLI, M., SCHAFFER, C., and HAFNER, U. Effects *Hypericum* extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, s. 2, p. 102 – 107, 1997.
- MÜLLER, W. E.; SINGER, A.; WONNEMANN, W.; HAFNER, U.; ROLLI, M.; SCHÄFER, C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, s. 1, p. 16 – 21, 1998.
- MUÑOZ, G.; PLUCHINO, S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. **Maturitas: The European Menopause Journal**, n. 44, p. S59 – S65, 2003.
- MURCK, H.; HER, M.; SCHAFFLER, K.; SEIBEL, K. Effects of *Hypericum* extract (LI160) on the change of auditory evoked potentials by cortisol administration. **Neuropsychobiology**, v. 50, n. 2, p. 128 – 133, 2004.
- MURPHY, P. St. John's wort and oral contraceptives: reasons for concern? **Journal of Midwifery and Womens's Health**, v. 47, n. 6, p. 447 – 450, 2002.
- NAPPI, R. E.; MALAVASI, B.; BRUNDU, B.; FACCHINETTI, F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. **Gynecology and Endocrinology**, v. 20, p. 30 – 35, 2005.
- NATHAN, P. Can the cognitive enhancing effects of *Ginkgo biloba* be explained by its pharmacology? **Medicine Hypotheses**, n. 55, p. 491 – 493, 2000
- NEBEL, A.; SCHNEIDER, B. J.; BAKER, R. K.; KROLL, D. J. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 202, 1998.
- NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. **Herbal Medicines: A Guide for Healthcare Professionals**. London: Pharmaceutical, 1996.
- NIERENBERG, A. A.; BURT, T.; MATTHEWS, J.; WEISS, A. P. Mania associated with St. John's wort. **Biological Psychiatry**, v. 46, n. 12, p. 1707 – 1708, 1999.
- NIKKHO do Brasil LTDA. **Ginkoba**. Rio de Janeiro. 1 folha. Bula
- NIKKHO do Brasil LTDA. **Valeriane**. Rio de Janeiro. 1 folha. Bula.
- NISHIDA, S.; SATOH, H. Comparative vasodilating actions among terpenoids and flavonoids contained in *Ginkgo biloba* extract. **Clinical Chemical Acta**, v. 339, n. 2, p. 129 – 133, 2004.

NORTON, S. A.; RUZE, P. Kava dermopathy. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 31, n. 1, p. 89 – 97, 1994.

OHNISHI, N.; KUSUHARA, M.; YOSHIOKA, M. Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. I. Effects of *Ginkgo biloba* Leaf Extract on the Pharmacokinetics of Diltiazem in Rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 9, p.1315 – 1320, 2003.

OKEN, B. S.; STORZBACH, D. M.; KAYE, J. A. The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1409 – 1415, 1998.

OMS – ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Promoción y Desarrollo de la Medicina Tradicional**. Genebra, 1978.

_____. **Situación Reglamentaria de los Medicamentos Herbarios – Una Reseña Mundial**, Genebra 1998.

_____. **Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002–2005**. Genebra, 2002

OPTILINE. Banco de dados PRVS. Disponível em: <http://www.i-helps.com>. Acesso em: 10 de julho 2003.

OSMERS, R.; FRIEDE, M.; LISKE, E.; SCHNITKER, J.; FREUDENSTEIN, J.; HENNEICKE-VON ZEPELIN, H. H. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. **Obstetric Gynecology**, v. 105, p. 1074 – 1083, 2005.

PARFITT, K.; MARTINDALE, W. **The Complete Drug Reference**. 32th. ed. London: Pharmaceutical; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999

PEPPING, J. *Black cohosh: Cimicifuga racemosa*. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, p. 1400 – 1401, 1999a.

PEPPING, J. Kava: Piper methysticum. **American Journal of Health-System Pharmacy**. v. 56, p. 957 – 958, 1999b.

PETER, A. G. M. Herbal Remedies. **New England Journal Medicine**, v. 347, n. 25, Dec 2002.

PFRUNDER, A.; SCHIESSER, M.; GERBER, S.; HASCHKE, M.; BITZER, J.; DREWE, J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, p. 683 – 90, 2003

PHILIPP, M.; KOHNEN, R. and HILLER, K-O. *Hypericum* extract versus imipramina or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study for eight weeks. **British Medical Journal**, v. 319, p. 1534 – 1539, 1999.

PISCITELLI, S. C.; BURSTEIN, A. H.; CHAITT, D.; ALFARO, R. M.; FALLOON, J. Indinavir concentrations and St. John's wort. **Lancet**, v. 355, p. 547 – 548, 2000.

PITLLER, M.; ERNEST, E. Kava extract for treating anxiety. **Cochrane Database System Revision**. n. 1, 2003.

POYARES, D. R.; GUILLEMINAULT, C.; OHAYON, M. M.; TUFIK, S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 26, p. 539 – 545, 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RASMUSSEN, A.; SCHELIN, R.; SOLHEIM, E.; HANSEL, R. Metabolism of some kava pyrones in the rat. **Xenobiotica**, v. 9, p. 1 – 16, 1979.

RATES, S. Uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 11, n. 2, p. 57, p. 57 – 67, 2001.

- RATES, S.; SALES, L. **Apostila de Farmacognosia** - Semestre 2003/1. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2003.
- RATES, S.; VIANA, A.; ANDREAZZA, R.; DALLÁGNOL, R.; VON POSER, G. *Hypericum perforatum*: Elementos para o uso racional. **Revista Anfarmag**, n. 9 Encarte n. 9, Out/Nov/Dez, 2001.
- REILLY, T.; BRADY, J.; MARCHICK, M.; BOURDI, M.; GEORGE, J.; RADONOVICH, M. et Al. A protective role for cyclooxygenase-2 in drug-induced liver injury in mice. **Chemistry Resource Toxicology**, v. 14, n. 12, p. 1620 – 1628, 2001.
- REOLON, A. **Estudo da oferta de fitoterápicos no Brasil**. Monografia de conclusão da Disciplina de Estágio em Farmácia. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2002.
- REY, J. M.; WALTER, G. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in depression: pest or blessing? **Medical Journal of Australia**, v.169, n. 11 – 12, p. 583 – 586, 1998.
- RIESGO, D. Interacciones com la hierba de San Juan (hipérico). **Butlletí Groc**, v. 13, n. 3, p. 9 – 10, 2000.
- ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. E.; TYLER, V. E. **Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology**. 9 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- RODER, C.; SCHAEFER, M.; LEUCHT, S. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. **Fortschritt Neurology Psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 330 – 343, 2004.
- RODRIGUEZ-LANZA, J. F.; CONTRERAS, C. M. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. **Phytomedicine**, v. 10, n. 8, p. 688 – 699, Nov 2003.
- ROOTS, I. Interaction of St. John's wort with amitriptyline and its metabolites. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 67, p. 159, 2000.
- RUSCHITZKA, F.; MEIER, P. J.; TURINA, M.; LUSCHER, T. F.; NOLL, G. Acute heart transplant rejection due to St. John's wort. **Lancet**, v. 355, p. 548 – 549, 2000.
- RUSSEL, L.; HICKS S.; LOW, A.; SHEPHERD, J.; BROWN, A. Phytoestrogens: A viable option? **The American journal of the medical sciences**, v. 324, n. 4, p. 185 – 188, 2002.
- SANTI, V. de. **Medicamentos: verso e reverso da propaganda**. Ponta Grossa: UEPG, 1999. p. 116.
- SARDESAI, V. M. Herbal Medicines: Poisons or Potions? **Journal of Laboratory Clinic Medicine**, v. 6, p. 343 – 348, 2002.
- SCHELOSKY, L.; RAFFAUF, C.; JENDROSKA, K.; POEWE, W. Kava and dopamine antagonism. **Journal of Neurologic Neurosurgic Psychiatry**, v. 58, p. 639 – 640, 1995.
- SCHEMPP, C.; WINGHOFER, B.; MULLER, K.; SCHULTE-MONTING, J.; MANNEL, M.; SCHOPF, E. SIMON J. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA visible light and solar simulated radiation. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 2, p. 141 – 146, 2003.
- SCHENKEL, E. P. **Cuidado com os medicamentos**. 2ª ed. Porto Alegre: Edufrgs, 2001.
- SCHMIDT, A. M. Hepatotoxicity from *Cimicifuga racemosa*? Recent Australian case report not sufficiently substantiated. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 3, p. 337 – 340, 2003.
- SCHMIDT, J. **Analysis of kava side effects**. Reports concerning the liver. American Herbal Products Association, Silver Springs, MD, 2001. Disponível em http://www.ahpa.org/press_room.htm. Acesso em: 15 abril 2004.

SCHMITZ, D.; ZHANG, C. L.; CHATTERJEE, S. S.; HEINEMANN, U. Effects of methysticin on three different models of seizure like events studied in rat hippocampal and entorhinal cortex slices. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 351, n. 4, p. 348 – 355, 1995.

SCHNECK, C. St. John's Wort and Hypomania. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 689, 1998.

SCHULZ, H.; JOBERT M.; HÜBNER, W. D. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. **Phytomedicine**, v. 5, n. 6, p. 449 – 458, 1998.

SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Rational Phytotherapy – A physician's guide to herbal medicine**. 3rd. ed., Berlin: Springer-Verlag, 1998.

SCHULZ, V; HÄNSEL, R. TYLER, V. **Fitoterapia Racional – Um guia de Fitoterapia para as ciências da saúde**. 4^a ed. São Paulo: Manole, 2002.

SCHWABE. W. **Tebonin intens 120mg** data sheet. Karlsruhe, Germany. 1999.

SEIDLOVÁ-WUTTKE, D.; HESSE, O.; JARRY, H.; CHRISTOFFFEL, V.; SPENGLER, B.; BECKER, T.; WUTTKE, W. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a *Black cohosh* extract: comparison with estradiol-17ab. **European Journal of Endocrinology**, v. 149, p. 351 – 362, 2003.

SILVA, G. **Falta de prévia defesa no cancelamento de registro de produto farmacêutico**. Monografia do Curso de Extensão em Direito Sanitário, Faculdade de Direito, UnB, 2002.

SILVA, T.; DAL PIZZOL, F.; BELLO, C. M.; MENGUE, S. S.; SCHENKEL, E. P. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente **Revista de Saúde Pública**, v. 34, p. 184-89, 2000.

SIMÉONI, P.; LEBOT, V. Identification of factors determining kava lactone content and chemotype in lava (*Piper methysticum* Forst.) **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 30, p. 413 – 424, 2002.

SINGH, Y. N.; SINGH, N. N. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. **CNS Drugs**, n. 16, p. 731 – 743, 2002

SMITH, J. V.; LUO, Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. **Journal of Alzheimers Disorders**, n. 5, p. 287 – 300, 2003.

SOBRAVIME, Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. O Controle da Promoção de Medicamentos. **Boletim SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos**, Boletim 33, p. 1 - 2. 1999.

_____, **O que é uso racional de medicamentos**. SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. São Paulo: Sobravime e Acción Internacional para la Salud – América Latina y El Caribe. 2001.

_____, Terapêutica instruída: um longo caminho a percorrer. **SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos**. Boletim 18, p. 1 – 2, 1995.

_____, A Declaração de Erice sobre a Comunicação de Informação Quanto a Segurança de Medicamentos. Disponível em http://www.sobravime.org.br/direito_declaracao_erice.html. Acesso em: 18 janeiro 2005.

STAFFELD, B.; KERB, R.; BROCKMOLLER, J. et al. Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of the *Hypericum perforatum* extract LI160 in healthy colunteers. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, suppl. 1, p. s47 – s53, 1994.

- STEVINSON, C.; ERNST, E. *Valerian* for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. **Sleep Medicine**, v. 1, p. 91 – 99, 2000.
- STICKEL, F.; BAUMÜLLER, H.; SEITZ, K.; VASILAKIS, D.; et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). **Journal of Hepatology**, n. 39, p. 62 – 67, 2003
- SUGIMOTO, K.; OHMORI, M.; TSURUOKA, S.; Different effects of St. John's Wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 70, n. 6, p. 518 – 524, 2001.
- SUZUKI, O.; KATSUMATA, Y.; OYA, M.; BLADT, S.; WAGNER, H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. **Planta Medica**, v. 50, p.272 – 274, 1984.
- TANNERGREN, C.; ENGMAN, H.; KNUTSON, L. St. John's wort the bioavailability of R – and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. **Clinical Pharmacology and therapeutics**, v. 75, n. 4, p. 298 – 309, 2004
- TESCH, B.J. Herbs Commonly Used by Women, **American Journal of Obstetric Gynecology**, v. 188, n. 5, p. S44 – S55, 2002.
- TEUTO. **Gincolin**. Anapolis. 2003. 2 f. Bula.
- TEUTO. **Hiperil**. Anapolis. 2003. 2 f. Bula.
- TEUTO. **Menoliv**. Anapolis. 2003. 2 f. Bula.
- TEUTO. **Natuzilium**. Anapolis. 2003. 2 f. Bula.
- TEUTO. **Valezen**. Anapolis. 2003. 2 f. Bula.
- THÉBAUT, J. F.; THÉBAUT, P.; VIN, F. Étude de l'Endotelon® dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse périphérique. Résultats d'une en double aveugle portant sur 92 patients. **Gazette Médicale**, v. 92, p. 96 – 100, 1985.
- THIEDE, H. M., WALPER, A. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. **Journal of Geriatric Psychiatry Neurology**, v.7, suppl. 1, p. 54 – 56, 1994.
- THOMSEN, M.; VITETTA, L.; SALI, A.; SCHMIDT, M. Acute liver failure associated wuth the use of herbal preparations containing *Black cohosh*. **Medical Journal of Australia**, v. 180, p. 598 – 600, 2004.
- TKS. **Tekasan**. Goiania. 2003. 4f. Bula
- TONIOLO, J. Eficácia e tolerabilidade do extrato de kava-kava WS 1490 em estados de ansiedade: estudo multicêntrico brasileiro. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 56, p. 280 – 284, abril 1999.
- UNGER, M.; HOLZGRABE, U.; JACOBSEN, W. Inhibition of cytochrome P450 3A4 by extracts and kavalactones of *Piper methysticum* (kava-kava). **Planta Medica**, n. 68, p. 1055 – 1058. 2002.
- VAN DONGEN, M.; VAN ROSSUM, E.; KESSELS, A.; SIELHORST, H.; KNIPSCHILD, P. *Ginkgo biloba* for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. **Journal of Clinical Epidemiology**, n. 56, p. 367 – 376, 2003.
- VOLZ, H. P. Controlled Clinical Trial of Hipericum Extrats in Depressed Patients – an Overview. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 72-76, 1997.
- VOLZ, H.; MURCK, H.; KASPER, S.; MOLLER, H. St. John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 164, p. 294 – 300, 2002.
- WAGNER, H.; JURCIC, K. On the spasmolytic activity of *Valeriana* extracts. **Planta Medica**, v. 37, p. 84 – 86, 1979.

- WAGNER, H., BLADT, S. Pharmaceutical quality of *Hypericum* extracts. **Journal of Geriatric Psychiatry Neurology**, v. 7 suppl. 1. p. S65 – 8, 1994.
- WALLER, D. P. **Report on Kava and Liver Damage**. Silver Springs: American Herbal Products Association. 2002.
- WANG, L. S.; ZHOUG, G.; ZHU, B.; WANG, J. G. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sufoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 75, p. 191 – 197, 2004.
- WANG, Z.; GORSKI, C.; HAMMAN, A. et al. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on the human cytochrome P450 activity. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 70, n. 4, p. 317 – 326, 2001.
- WAYNE, R. Herbal Products: Risks and Benefits of Use in Children. **Current Therapeutic Research**, v. 62, n. 16, p. 724 – 737, 2001.
- WHEATLEY, D. *Ginkgo biloba* in the treatment of sexual dysfunction due to antidepressant drugs. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 14, p. 512 – 513, 1999.
- _____. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 6, p. 549 – 551, 2001.
- WHITING, P.; CLOUSTON, A.; KERLIN, P. *Black cohosh* and other herbal remedies associated with acute hepatitis. **Medical Journal of Australia**, v. 177, p. 440 – 443. 2002.
- WHITTON, P.; LAU, A.; SALISBURY, A.; WHITEHOUSE, J.; EVANS, C. Kava lactones and the kava-kava controversy. **Phytochemistry**, v. 64, p. 673 – 679, 2003
- WHO – WORLD HEALTH ORGANISATION. **Dialogue in pharmacovigilance – more effective communication**. Uppsala: Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, 2002.
- _____. **Guidelines for evolution of the safety of herbal medicines**. Manila: WHO, 1993.
- _____. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Malta: WHO, 1999. v. 1
- WILLIAMSON, E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 401 – 409, 2001.
- WINTERHOFF, H.; BUTTERWECK, V.; JARRY, H.; WUTTKE, W. Pharmacologic and clinical studies using *Cimicifuga racemosa* in climacteric complaints. **Wien Medizinische Wochenschrift**, v. 152, n. 15, p. 360 – 363, 2002.
- WOELK, H. Comparison of St John's Wort and imipramine for treating depression: randomized controlled trial. **B.M.J - British Medical Journal**, v. 321, p. 536 – 539, 2000.
- WU, D.; YU, L.; NAIR, M. G. Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from Piper methysticum (kava kava) roots. **Phytomedicine**, n. 9, p.41 – 47, 2002.
- WUTTKE W.; JARRY, H.; WESTPHALEN, S.; CHRISTOFFEL V.; SEIDLOVÁ-WUTTKE, D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 83, p. 133 – 147, 2003.
- WUTTKE W.; SEIDLOVÁ-WUTTKE, D.; GORKOW, C. The cimicifuga preparation BNO1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. **Maturitas: The European Menopause Journal**, v. 44, suppl. 1, p. s67 – s77, 2002.
- YUAN, C. S.; MEHENDALE, S.; XIAO, Y.; AUNG, H. H.; XIE, J. T.; ANG-LEE, M. K. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity. **Anesthesia and Analgesia**, v. 98, p. 353 – 358, 2004.

- YUE, Q. Y.; BERGQUIST, C.; GERDEN, B. Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). **Lancet**, v. 355, p. 576 – 577, 2000.
- YUNES, R. A.; PEDROZA, R. C.; FILHO, V. C. Fármacos e Fitoterápicos: A Necessidade do Desenvolvimento da Indústria de Fitoterápicos e Fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p.147 – 152, 2001.
- ZALEWSKA, T.; ZABLOCKA, B.; DOMANSKA-JANIK K. Changes of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II after transient ischemia in gerbil hippocampus. **Acta Neurobiology Experiments**, n. 56, p. 41 – 48, 1996.
- ZAVA, D. T.; DOLLBAUM, C. M.; BLEN, M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. **Experimental Biology and Medicine**, v. 217, p. 369 – 78, 1998.
- ZHOU, S.; CHAN, E.; PAN, S.; HUANG, M.; LEE, E. Pharmacokinetic interaction of drugs with St. John's wort. **Journal of Psychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. 262 – 276, 2004.
- ZIEGLER, G.; PLOCH, M.; MIETTINEM-BAUMANN, A.; COLLET. W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia, a randomized, double-blind, comparative clinical study. **European Journal of Medicine Resource**, v. 7, n. 11, p. 480 – 486, 2002.
- ZOU, L.; HARKEY, M. R.; HENDERSON, G. L. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. **Life Science**, n. 71, p.1579 –1589, 2002.

10. ANEXOS

ANEXO I - Bulas das especialidades farmacêuticas com *G. biloba* L.

C com alterações vasculares; doenças hepáticas aguda ou crônica, ou história de doença hepática quando as provas de função hepática não indiquem normalidade; tumores hepáticos atuais ou antecedentes dos mesmos; síndromes de Dubin-Johnson ou Rotor; icterícia ou prurido generalizado durante gestação anterior; doença renal grave.

Precações — CLIANE® não se destina à contracepção. Antes de iniciar o tratamento devem ser realizados exames clínico detalhado e ginecológico minucioso (incluindo mamas e citologia cervical oncológica), e a possibilidade de gestação deve ser excluída. Recomenda-se, durante o tratamento, a realização de exames de controle em intervalos de aproximadamente seis meses. Durante os primeiros meses de tratamento é comum ocorrer sangramento vaginal irregular. Se o mesmo persistir, a causa deve ser investigada. Se o sangramento ocorrer após estabelecimento da amenorréia, deve-se realizar biópsia endometrial para exclusão de malignidade. A medicação deve ser suspensa se durante o tratamento ocorrerem, pela primeira vez, cefaléia do tipo enxaqueca, ou cefaléias com frequência e intensidade fora do habitual; perturbações repentinas de percepção (por exemplo, da visão e da audição); sinais precursores de tromboflebitis ou tromboembolias (por exemplo, edema ou dores não-habituais nas pernas, dores do tipo pontada ao respirar ou tosse de origem desconhecida); sensação de dor e constrição no tórax; cirurgias programadas (com antecedência de 6 semanas); imobilização forçada durante, por exemplo, acidentes; aparecimento de icterícia; hepatite; prurido generalizado; aumento de ataques epiléticos; acentuada elevação da pressão arterial; gravidez. Durante tratamento com substâncias hormonais, tais como as contidas em CLIANE®, foram observadas, em casos raros, alterações hepáticas benignas e, mais raramente, malignas, que em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Se ocorrerem transtornos epigástricos graves, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais. Pacientes com diabetes *mellitus*, hipertensão, varizes, otosclerose, esclerose múltipla, epilepsia, porfiria, tetania, coréia menor ou antecedentes de flebite devem ser mantidas sob cuidadosa vigilância.

Interações medicamentosas — A eficácia de CLIANE® pode ser reduzida com a administração regular de outros medicamentos, tais como barbitúricos, fenilbutazona, hidantoínas, rifampicina e ampicilina. As necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina também podem ser modificadas.

Reações adversas — Em casos isolados podem ocorrer sangramento irregular, dores ou tensão mamária; náuseas e cefaléias; distúrbios gástricos; alterações do peso e da libido.

Posologia e modo de usar — Deve ser ingerido um comprimido diário e continuamente, sem intervalo entre o término de um blister e início de outro, e de preferência no mesmo horário. O emprego de CLIANE® é adequado apenas para pacientes cuja menopausa tenha ocorrido há pelo menos um ano. Para mulheres que estejam utilizando a terapia de reposição hormonal pela primeira vez, o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia. O tratamento destina-se à terapia de reposição hormonal com indução de amenorréia, entretanto, podem ocorrer sangramentos nos primeiros seis ciclos de uso. Estes podem ser imprevisíveis, mas não devem ser excessivos. As pacientes devem ser orientadas sobre este último aspecto e também que estas ocorrências devem diminuir significativamente, cessando após este período. Se os sangramentos persistirem, deve ser considerada a descontinuação ou alteração para terapia sequencial. Para mulheres que utilizaram previamente a terapia de reposição hormonal combinada sequencial, recomenda-se iniciar o tratamento ao final do sangramento programado. Podem ocorrer sangramentos nos primeiros seis ciclos de uso. Se os sangramentos irregulares persistirem por mais de seis meses, deve-se considerar a descontinuação do tratamento ou retorno à terapia sequencial.

Superdosagem — Não têm sido relatados efeitos deletérios decorrentes de superdosagem, de maneira que, nestes casos, geralmente não há necessidade de tratamento. No caso de apare-

cimento de sintomas, o tratamento a ser instituído deve ser sintomático, não existindo antídotos específicos. Podem ocorrer náuseas e sangramentos por privação.

Apresentação — Embalagem com blister-calendário com 28 comprimidos revestidos.

Informações detalhadas encontram-se à disposição da classe médica.

SCHERING DO BRASIL, Química e Farmacêutica Ltda.

PRODUTO NOVO

Clibium

Extrato seco de *Ginkgo biloba*

Uso interno

Uso adulto

Apresentação e formas farmacêuticas — Caixa contendo 30 comprimidos revestidos de 40 mg. Caixa contendo 30 comprimidos revestidos de 80 mg. Caixa contendo 30 comprimidos revestidos de 120 mg.

Composição — Cada comprimido de 40 mg contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* 40 mg; Excipientes q.s.p. 1 comprimido. Cada comprimido de 80 mg contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* 80 mg; Excipientes q.s.p. 1 comprimido. Cada comprimido de 120 mg contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* 120 mg; Excipientes q.s.p. 1 comprimido.

Informações ao paciente — CLIBIUM deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C-30°C). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. CLIBIUM pode ser usado tanto em pacientes jovens quanto idosos. A ocorrência de gravidez deve ser informada ao médico. Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informações técnicas — CLIBIUM é um extrato vegetal hidroalcoólico, preparado a partir de folhas de árvore de *Ginkgo biloba*. O extrato seco de *Ginkgo biloba* é constituído por um concentrado de substâncias ativas que possuem ações farmacológicas comprovadas na regulação dos mecanismos circulatórios, nas hemácias, plaquetas e no metabolismo celular. O extrato obtido numa primeira fase sofre vários tratamentos consecutivos, destinados a purificá-lo, eliminando substâncias inativas indesejáveis, a fim de se obter um extrato concentrado de princípios ativos.

Indicações — Insuficiência cerebrovascular e suas manifestações funcionais, tais como: vertigens isoladas ou associadas com problemas auditivos (zumbidos, hipocúscia), perda de memória, diminuição das faculdades intelectuais, transtornos de motricidade, perturbações afetivas e do caráter. **Transtornos vasculares periféricos:** Arterio-patias dos membros inferiores e suas complicações tróficas, transtornos vasomotores distais e comprometimento da microcirculação (doença de Raynaud, parestesias, formigamentos, eritrocianose, fragilidade capilar, edemas idiopáticos ortostáticos). **Indicações complementares:** Distúrbios neurosensoriais, de causa vascular, em otorrinolaringologia e oftalmologia.

Contra-indicações — Eventuais hipersensibilidades aos componentes ativos da fórmula.

Interações medicamentosas — Não são conhecidos, até o presente, fenômenos decorrentes de interação medicamentosa, em particular com agentes anticoagulantes, antianginosos, uricosúricos e hipoglicemiantes.

Reações adversas — Raramente podem ocorrer perturbações digestivas leves, como náuseas e desconforto gástrico.

Posologia e administração — **Comprimidos de 40 mg:** 1 comprimido, três vezes ao dia, antes das principais refeições. **Comprimidos de 80 mg:** 1 comprimido, duas vezes ao dia, antes das principais refeições. **Comprimidos de 120 mg:** 1 comprimido ao dia, antes das principais refeições. Esta posologia pode ser modificada de acordo com o critério médico.

Registro no M.S. 1.1013.0032.

Laboratórios KLINGER do Brasil Ltda.

CLIMADERM 7 DIAS (Wyeth), Estradiol. Cart. com 4 adesivos transdérmicos.
CLIMATIDINE (Climax), Cimetidina. Úlcera péptica. Emb. com 40 comp. de 200 mg.

Climene®

SCHERING

Valerato de estradiol

Acetato de ciproterona

Uso adulto

Forma farmacêutica — Drágeas.

Composição — Cada drágea branca contém 2 mg de valerato de estradiol. Cada drágea rosada contém 2 mg de valerato de estradiol e 1 mg de acetato de ciproterona.

Ações — CLIMENE® é uma associação estrógeno-progestógeno muito eficaz na atenuação e eliminação rápida dos distúrbios do climatério ocasionados por déficit hormonal, tais como: sensação de calor, tendência a sudorese, distúrbios do sono, estados depressivos, irritabilidade, cefaléias e tontura. Também exerce efeito favorável sobre a atrofia da pele e mucosas (especialmente na região urogenital). CLIMENE® também tem influência favorável na perda de massa óssea que acompanha a carência estrogênica. O acetato de ciproterona, progestógeno presente em CLIMENE®, tem propriedades anti-androgênicas e não interfere sobre o nível de lipoproteína sérica. Assim, o efeito favorável do estradiol sobre o metabolismo dos lipídios é exercido em toda a sua extensão, o que é vantajoso para as alterações arterioescleróticas do sistema cardiovascular. CLIMENE® não está destinado à contracepção.

Indicações — Terapia de reposição hormonal na sintomatologia climatérica, manifestações de involução da pele e do trato urogenital, estados depressivos do climatério, manifestações carenciais após ovariectomia em doenças não-carcinomatosas e prevenção da osteoporose pós-menopáusia.

Contra-indicações — Gravidez; lactação; insuficiência hepática grave; antecedentes de icterícia ou prurido gestacional grave; tumor hepático existente ou antecedentes do mesmo; tumor de útero, ovários ou mamas, ou suspeita dos mesmos; endometriose; processos tromboembólicos ou antecedentes dos mesmos; diabetes *mellitus* grave com alterações vasculares; anemia de células falciformes; distilipidêmias; antecedentes de herpes gravídico; otosclerose com agravamento durante alguma gestação anterior.

Precações — CLIMENE® não se destina à contracepção. Antes de iniciar o tratamento com CLIMENE® devem ser realizados exames clínico completo e ginecológico (incluindo mamas e citologia cervical oncológica), e a possibilidade de gestação deve ser excluída. Durante o tratamento a paciente não deve engravidar. A contracepção deve ser realizada com métodos não-hormonais com exceção dos métodos de ritmo (Ogino-Knaus) e da temperatura. Durante tratamentos prolongados recomenda-se a realização de exames de controle em intervalos de aproximadamente seis meses. A medida que se prolonga o tratamento produz-se, com maior frequência, a ausência de sangramento no intervalo de pausa. Se houver indícios para suspeitar da presença de gravidez, deve-se interromper a tomada até que esta possibilidade seja excluída. Caso ocorra, repetidamente, sangramento durante as três semanas de uso de CLIMENE®, suspensão ou não do tratamento ficará a critério médico. Os efeitos benéficos da terapia com preparados estrogênicos foram comprovados cientificamente. A monoterapia com estrógenos no climatério, em doses elevadas e por período prolongado, pode ocasionar hiperplasia endometrial e, nesse sentido, aumentar a incidência de carcinoma endometrial. Para prevenir a possível hiperplasia, recomenda-se administração adicional de um progestógeno, tal como é feito no tratamento com CLIMENE®. Desta forma ocorre, em geral, uma transformação e descamação do endométrio e sangramento semelhante à menstruação. Pacientes com diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, varizes, otosclerose, esclerose múltipla, epilepsia; porfiria, tetania, coréia menor, antecedentes de

gésico ou antiinflamatórios esteróides e não-esteróides. **Contra-indicações/Precauções:** Este medicamento é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não deve ser utilizado durante a gravidez, lactação ou em casos de fenilcetonúria. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informações técnicas — Mecanismo de ação: O sulfato de glicosamina é uma molécula naturalmente presente no organismo humano e utilizada para a biossíntese dos proteoglicanos da substância fundamental da cartilagem articular e do ácido hialurônico do líquido sinovial. Esta biossíntese é alterada na artrose, processo degenerativo metabólico que compromete a cartilagem articular. Normalmente a chegada da glicosamina na articulação está assegurada por processo de biotransformação da glicose. Na artrose tem sido observada ausência local de glicosamina devido à uma diminuição da permeabilidade da cápsula articular e por alterações enzimáticas nas células da membrana sinovial e da cartilagem. Nestas situações propõe-se a entrada exógena do sulfato de glicosamina, como suplemento das carências endógenas desta substância, estimulação da biossíntese dos proteoglicanos, desenvolvimento de uma ação trófica nos sulcos articulares e favorecimento da fixação de enxofre na síntese do ácido condroitinsulfúrico e a disposição normal de cálcio no tecido ósseo. A experiência clínica também confirma a ótima tolerância da glicosamina devido à sua origem natural.

Indicações — É indicado no tratamento de artroses primária e secundária, osteocondrose, espondilose, condromalacia de rótula, periartrite escapulohumeral.

Contra-indicações — DINAFLEX® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não deve ser utilizado durante a gravidez, lactação ou em casos de fenilcetonúria.

Precauções e advertências — Informar ao médico caso esteja utilizando outros medicamentos.

Interações medicamentosas — A administração oral do sulfato de glicosamina pode favorecer a absorção gastrointestinal de tetraciclina e reduzir a de penicilina e cloranfenicol.

Reações adversas — Os efeitos colaterais mais comuns são de origem gastrointestinal, de intensidade leve a moderada, consistindo em desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido e cefaléia. **Reações hematológicas:** Não foram observadas alterações clínicas significativas durante os estudos. **Testes laboratoriais:** Não se observaram diferenças significativas nos valores médios nem nos dados individuais das provas laboratoriais e constantes vitais.

Posologia — Cápsulas 250 mg: Casos leves e moderados: Administrar 2 cápsulas, 2 vezes ao dia. **Casos severos:** Administrar 2 cápsulas, 3 vezes ao dia, por aproximadamente 8 semanas. Para manutenção, administrar 2 cápsulas, 2 vezes ao dia. **Duração do tratamento:** A critério médico. **Cápsulas 500 mg: Casos leves e moderados:** Administrar 1 cápsula, 2 vezes ao dia. **Casos severos:** Administrar 1 cápsula, 3 vezes ao dia, por aproximadamente 8 semanas. Para manutenção, administrar 1 cápsula, 2 vezes ao dia. **Duração do tratamento:** A critério médico. **Pó granulado 1,5 g:** 1 sachê por dia, dissolvido em um copo com água. **Duração do tratamento:** A critério médico.

Conduta na superdosagem — Não é conhecido antídoto específico para a glicosamina. Em caso de superdosagem recomendam-se as medidas de suporte clínico.

Atenção — Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.2214.0031.

ZODIAC Produtos Farmacêuticos S.A.

PRODUTO NOVO

Dinaton®



Extrato de folhas de Ginkgo biloba

Comprimidos revestidos

Uso adulto

Formas farmacêuticas e apresentações — DINATON® 40 mg: Caixa com 30 comprimidos revestidos. DINATON® 80 mg: Caixas com 20 e 60 comprimidos revestidos.

Composição — DINATON® 40 mg: Cada comprimido revestido contém: Extrato de folhas secas de *Ginkgo biloba* 40,0 mg (padronizado em 24,0 mg de glicosídeos *Ginkgo*-flavonóides por 100 mg). Excipientes: Lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol 6000, óxido de ferro amarelo. DINATON® 80 mg: Cada comprimido revestido contém: Extrato de folhas secas de *Ginkgo biloba* 80,0 mg (padronizado em 24,0 mg de glicosídeos *Ginkgo*-flavonóides por 100 mg). Excipientes: Lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol 6000, óxido de ferro amarelo. **Nomenclatura botânica oficial:** "*Ginkgo biloba*" L. **Parte da planta utilizada:** Folhas.

Informações ao paciente — *O que é e para que serve DINATON®?* DINATON® é um medicamento à base de extrato de folhas de *Ginkgo biloba* e age relaxando os vasos sanguíneos e estimulando a circulação. *Como DINATON® deve ser guardado?* Como qualquer outro medicamento, DINATON® deve ser guardado em sua embalagem. Os cuidados de conservação e o prazo de validade de DINATON® estão descritos na embalagem externa do produto. Ao adquirir um medicamento confira sempre o prazo de validade na embalagem externa do produto. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. As substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde. Verifique se o produto está lacrado e em boas condições de armazenamento. *DINATON® pode ser utilizado durante a gravidez e amamentação?* Este medicamento não é indicado em caso de gravidez e amamentação. Antes de utilizar qualquer medicamento, você deve falar com o seu médico. *Como DINATON® deve ser utilizado?* DINATON® deve ser administrado de preferência com as refeições. Os horários de administração do medicamento, assim como a dose a ser utilizada, devem ser rigorosamente seguidos. *Quais as possíveis reações adversas com o uso de DINATON®?* DINATON® é geralmente bem tolerado. Podem contudo surgir queixas gastrointestinais ou muito raramente alterações cutâneas, cefaléia ou distúrbios circulatórios (queda da pressão arterial, lipotímia). Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis com o uso do produto. *Quando DINATON® não deve ser utilizado?* Antes de iniciar o tratamento com DINATON® informe ao seu médico sobre as seguintes situações: seu histórico médico, ou seja, doenças que tem ou teve e tratamentos que segue (remédios que toma, dietas, etc.); ocorrência de gravidez antes do início ou durante o tratamento, ou se está em período de amamentação; alergias que sofre, especialmente relativas ao emprego de medicamentos. DINATON® está contra-indicado a pacientes que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo. *Em caso de ingestão acidental do produto, que providência tomar?* Entre imediatamente em contato com o seu médico.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informações técnicas — DINATON® é um medicamento à base de extrato de folhas de *Ginkgo biloba*. O extrato tem três efeitos principais: **Efeito vasoativo:** Aumentando a perfusão e restaurando a regulação vasomotora pós-isquêmica; **Diminuição da viscosidade sanguínea:** Inibindo a agregação dos glóbulos vermelhos e plaquetas, aumentando o fluxo sanguíneo. Este fato tem um efeito significativo sobre a microcirculação. **Ação protetora nos tecidos:** Inibindo a hipóxia induzida, que está aumentada na peroxidação lipídica. Estabiliza as membranas e subestruturas celulares. Além disso, o extrato de *Ginkgo biloba* tem uma ati-

vidade profilática e terapêutica no edema citotóxico cerebral e aumenta a tolerância à hipóxia. Este fato aumenta a utilização do oxigênio e da glicose e aumenta a síntese de ATP. O modo de ação multifatorial assegura ao extrato de *Ginkgo biloba* as seguintes ações: melhora o déficit da função cerebral e os seus sintomas, tais como: vertigem, cefaléia, zumbido, alterações visuais, insônia, sinais de tensão, debilidade e ansiedade; combate as tonturas e vertigens de origem vestibular e cerebral. O extrato de *Ginkgo biloba* é muito bem tolerado. Não causa reduções indesejáveis da pressão sanguínea nem rubor.

Indicações — *Insuficiência vascular cerebral e manifestações funcionais decorrentes:* Perturbações psicomotoras, vertigem, zumbido, diminuição da memória, cansaço mental, alterações de personalidade e afetivas. *Alterações vasculares periféricas:* Arteriopatias dos membros inferiores e suas complicações tróficas, perturbações vasomotoras distais e lesões da microcirculação (parestésias, formigamentos, doença de Raynaud, eritrocianose, fragilidade capilar, edemas idiopáticos ortostáticos).

Indicações complementares — Afecções neurosensoriais de causa vascular, enxaqueca, em otorrinolaringologia e oftalmologia.

Contra-indicações — Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros componentes da fórmula.

Precauções — Não são necessárias precauções especiais para uso.

Interações medicamentosas — Não há relatos de interações com outros fármacos. Os efeitos de agentes hipoglicemiantes orais, antianginosos, uricosúricos e anticoagulantes não foram alterados pela administração concomitante de *Ginkgo biloba*.

Reações adversas — DINATON® é geralmente bem tolerado. Podem contudo surgir queixas gastrointestinais ou muito raramente alterações cutâneas, cefaléia ou distúrbios circulatórios (queda da pressão arterial, lipotímia).

Posologia — DINATON® deve ser administrado de preferência com as refeições. DINATON® 40 mg comprimidos revestidos: De acordo com a prescrição médica. Como dose média, recomenda-se 1 comprimido, 3 vezes ao dia, ou 2 comprimidos, duas vezes ao dia. DINATON® 80 mg comprimidos revestidos: De acordo com a prescrição médica. Como dose média, recomenda-se 1 comprimido, duas vezes ao dia.

Superdosagem — Não há relato na literatura de qualquer caso de intoxicação com o produto. Caso haja ingestão de doses muito altas, tomar as medidas habituais de manutenção e suporte.

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.2117.0114.

ASTA MEDICA Ltda.

DINILL (Allergan). Cloreto de benzalcônio, ácido bórico, etc. Anti-séptico ocular. Fr. com 10 ml de col. DINITRATO DE ISOSSORBIDA (Funed). Vasodilatador coronariano. Cx. com 500 comp. de 5 e 10 mg. DIODARONE (Prodotti). Cloridrato de amiodarona. Insuficiência coronariana, arritmias. Emb. com 20 e 50 comp. de 200 mg.

INFORMAÇÃO REVISADA

Diovan®

NOVARTIS

Valsartan

Uso adulto

Formas farmacêuticas e apresentações — Cápsulas de 80 mg e 160 mg: Caixas com 14 e 28 cápsulas.

Composição — Cada cápsula contém 80 mg ou 160 mg de valsartan. Excipientes: Celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, polivinilpirrolidona (K30 e XL), estearato de magnésio.

Informações ao paciente — O produto deve ser protegido do calor (manter abaixo de 30°C). O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. DIOVAN deve ser ingerido de prefe-

Equitam[®]

Extrato Seco de *Ginkgo biloba* L.

Medicamento Fitoterápico

Comprimido revestido

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 40 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

Comprimido revestido 80 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Uso oral

Composição:

Comprimido revestido 40 mg. Cada comprimido contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* L. 40 mg*

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, povidone, goma laca, talco, estearato de magnésio, óleo de ricino, cera de carnaúba, dióxido de silício, dióxido de titânio, corante amarelo tartrazina, acetato de celulose e polietilenglicol.

* Equivalente a 9,6 mg de glicosídeos ginkgoflavonóides (marcador) e 2,4 mg de terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos)

Comprimido revestido 80 mg. Cada comprimido contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* L. 80 mg**

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, açúcar refinado, corante laca tartrazina, dióxido de titânio, goma arábica, hidróxi-propilmetilcelulose, polietilenglicol e polivinilpirrolidona.

** Equivalente a 19,2 mg de glicosídeos ginkgoflavonóides (marcador) e 4,8 mg de terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos)

Nomenclatura botânica e parte utilizada da planta

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae). Folha.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

EQUITAM[®] é usado para o tratamento dos sintomas de tonturas e zumbidos de origem labiríntica.

Melhora da memória, da capacidade de concentração e do humor depressivo, surgidos como consequência do envelhecimento cerebral ou de problemas circulatórios.

Aumento na distância que se pode caminhar sem dor, em pacientes com doenças arteriais dos membros inferiores.

Cuidados de armazenamento

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de EQUITAM[®] é de 36 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe ao seu médico se está amamentando.

(210x150 mm)

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia. A interrupção do tratamento pode ocasionar a não obtenção dos resultados esperados.

Reações adversas

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como, dor de cabeça persistente, distúrbios gastrointestinais e reações alérgicas na pele. Em casos isolados foi observado sangramento após o tratamento de longa duração com o extrato seco de *Ginkgo biloba* L., contudo, durante estudos clínicos específicos já realizados não se observou correlação entre o seu efeito e alterações na coagulação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

EQUITAM[®] pode potencializar o efeito de antiagregantes plaquetários.

Não são conhecidas interações deste medicamento com alimentos e álcool. Entretanto, recomenda-se não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções

O uso deste medicamento é contra-indicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao *Ginkgo biloba* e/ou demais componentes da formulação.

Não deve ser administrado em crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que não existem estudos disponíveis nesta faixa etária. A ocorrência de vertigens e zumbidos frequentes devem ser avaliados pelo seu médico. Em caso de redução ou perda de audição súbita consulte imediatamente seu médico.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Os seguintes efeitos farmacológicos foram demonstrados em estudos pré-clínicos realizados com extrato de *Ginkgo biloba* L., presente no EQUITAM[®].

- Aumento da tolerância à hipóxia, particularmente do tecido cerebral.
- Inibição do desenvolvimento de edema cerebral induzido por trauma ou toxicidade, bem como aceleração de sua regressão.
- Redução do edema de retina e de lesões das células retinianas.
- Inibição, relacionada à idade, da redução de receptores colinérgicos muscarínicos e α_2 -adrenérgico, bem como promoção da passagem da colina para o hipocampo.
- Aumento da capacidade de memória e de aprendizagem.
- Melhora da compensação dos distúrbios de equilíbrio.
- Aumento da circulação, particularmente da microcirculação, e melhora das propriedades reológicas do sangue.
- Inativação de radicais tóxicos de oxigênio (flavonóides), antagonismo PAF (ginkgolídeos) e efeitos neuroprotetores (ginkgolídeos A, B e bilobalídeos).

Adicionalmente, os efeitos protetores da hipóxia foram demonstrados em humanos que fizeram uso de extrato de *Ginkgo biloba* L.. Os estudos farmacológicos em humanos, assim como os estudos em animais, demonstraram uma melhora no fluxo sanguíneo, particularmente na microcirculação, com o uso do extrato de *Ginkgo biloba* L.. Observou-se uma melhora das propriedades reológicas do sangue nos estudos realizados em humanos, em animais e *in vitro*, inclusive, entre outros, inibição da agregação plaquetária induzida pelo PAF.

Propriedades toxicológicas

Os seguintes dados referem-se ao extrato de *Ginkgo biloba* L., presente no EQUITAM[®].

Toxicidade aguda (DL₅₀)

- Administração oral:

Camundongos: 7725 mg/kg peso corpóreo

Ratos: > 10.000 mg/kg peso corpóreo

Estudos histológicos, bioquímicos e hematológicos confirmaram a baixa toxicidade do extrato de *Ginkgo biloba* L.

Toxicidade na reprodução

Há relatos de estudos que tomaram por base a administração oral de 100, 400 e 1600 mg por kg de peso, por dia, em ratos e 100, 300 e 900 mg por kg de peso, por dia, em coelhos. Não foram observados efeitos teratogênicos ou outros efeitos prejudiciais à reprodução.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Estudos com o extrato de *Ginkgo biloba* L. não mostraram nenhum efeito mutagênico ou cancerígeno.

Farmacocinética

A biodisponibilidade cerebral do extrato de *Ginkgo biloba* L. em humanos foi demonstrada no fármaco com base nos efeitos dose-dependentes sobre a atividade elétrica cerebral. Após a administração oral da solução, ou comprimido, contendo extrato de *Ginkgo biloba* L., as terpenolactonas ginkgolideo A, ginkgolideo B e bilobalideo apresentaram, em humanos, uma biodisponibilidade absoluta de 100% (98%) para o ginkgolideo A, 93% (79%) para o ginkgolideo B e 72% para o bilobalideo. Após a administração de 80 mg do extrato de *Ginkgo biloba* L., as concentrações plasmáticas máximas foram de 15 ng/mL para o ginkgolideo A, 4 ng/mL para o ginkgolideo B e aproximadamente 12 ng/mL para o bilobalideo. As meias-vidas foram de 3,9 horas (ginkgolideo A), 7 horas (ginkgolideo B) e 3,2 horas (bilobalideo). Após a administração intravenosa as meias-vidas foram de 3,5 horas (ginkgolideo A), 5,5 horas (ginkgolideo B) e 3,2 horas (bilobalideo). A ligação à proteínas plasmáticas (sangue humano) é de 43% para o ginkgolideo A, 47% para o ginkgolideo B e 67% para o bilobalideo. Em ratos, um índice de absorção de 60% foi encontrado após a administração do extrato de *Ginkgo biloba* L. marcado com ¹⁴C. As concentrações plasmáticas máximas foram determinadas 1,5 horas após a administração; a meia-vida foi de 4,5 horas. Um segundo pico plasmático aparecendo 12 horas após a administração, indica metabolismo entero-hepático.

INDICAÇÕES

Vertigem e zumbidos de distúrbios circulatórios ou fenômenos relacionados ao envelhecimento (vertigem, zumbidos de origem vascular e involutiva). Nas claudicações intermitentes, com o objetivo de aumentar a distância percorrida sem dor em doenças arteriais oclusivas periféricas (estágio II de Fontaine); o tratamento deve ser associado a medidas fisioterapêuticas, particularmente caminhadas.

Tratamento sintomático dos distúrbios do desempenho cerebral, causados pela insuficiência cerebral orgânica, dentro do contexto geral de tratamento das síndromes demenciais (inclusive decréscimo da capacidade mental), que têm como principais manifestações: déficit de memória, déficit de concentração, humor depressivo, vertigens, zumbidos e cefaléia.

O principal grupo de pacientes inclui aqueles com demência degenerativa primária, demência vascular ou formas mistas de ambas (distúrbios do desempenho cerebral, inclusive decréscimo da capacidade mental causado por fenômenos regressivos, distúrbios circulatórios cerebrais, bem como formas mistas de ambos).

Obs.: Antes de se iniciar o tratamento com EQUITAM[®], deve-se estabelecer se os sintomas patológicos encontrados não estão sendo causados por uma doença de base que requeira tratamento específico.

CONTRA-INDICAÇÕES

O USO EQUITAM[®] É CONTRA-INDICADO PARA CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO *Ginkgo biloba* L. E/OU AOS DEMAIS COMPONENTES DA FÓRMULA. COMO NÃO EXISTEM AVALIAÇÕES SUFICIENTES DE SEU USO EM CRIANÇAS, EQUITAM[®] NÃO DEVE SER ADMINISTRADO EM CRIANÇAS COM IDADE INFERIOR A 12 ANOS DE IDADE. VISTO QUE OS EXTRATOS DE *Ginkgo biloba* L. AINDA NÃO FORAM SUFICIENTEMENTE INVESTIGADOS NOS CASOS DE HUMOR DEPRESSIVO E CEFALÉIA NÃO RELACIONADOS COM SÍNDROMES DEMENCIAIS, EQUITAM[®] SOMENTE DEVE SER ADMINISTRADO PARA O TRATAMENTO DE TAIS SINTOMAS QUANDO FOREM TOMADAS TODAS AS PRECAUÇÕES NECESSÁRIAS.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO NÃO EXIGE PRECAUÇÕES ESPECIAIS, DESDE QUE SEJA SEGUIDA A POSOLOGIA RECOMENDADA.

CASO OS DÉFICITS DE MEMÓRIA E/OU CONCENTRAÇÃO OU CEFALÉIA OU OUTROS SINTOMAS PERSISTAM POR MAIS DE 3 MESES, APESAR DO USO CORRETO DA MEDICAÇÃO, NOVA AVALIAÇÃO MÉDICA DEVERÁ SER FEITA, PARA VERIFICAÇÃO DE EVENTUAL PROBLEMA AINDA NÃO DIAGNOSTICADO.

HUMOR DEPRESSIVO OU VERTIGEM E ZUMBIDOS DEVEM SER FREQUENTE E CRITERIOSAMENTE AVALIADOS. EM CASO DE REDUÇÃO OU PERDA DE AUDIÇÃO SÚBITAS O MÉDICO DEVE SER IMEDIATAMENTE CONTATADO.

• EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS

NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE EQUITAM[®] DIMINUA A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

EQUITAM[®] PODE POTENCIALIZAR O EFEITO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS. APÓS A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE EQUITAM[®] E DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO HOVE RELATO DE HIFEMA ESPONTÂNEO.

REAÇÕES ADVERSAS

RARAMENTE PODEM OCORRER DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS, CEFALÉIA E, ESPECIALMENTE NOS CASOS DE PREDISPOSIÇÃO ALÉRGICA, PODEM ACONTECER REAÇÕES ALÉRGICAS CUTÂNEAS (HIPEREMIA, EDEMA E PRURIDO) OU TRANSTORNOS CIRCULATORIOS (QUEDA DE PRESSÃO ARTERIAL, LIPOTÍMIA E CEFALÉIA). EM CASOS ISOLADOS FOI OBSERVADO SANGRAMENTO APÓS O TRATAMENTO DE LONGA DURAÇÃO COM O EXTRATO DE *Ginkgo biloba* L., CONTUDO, DURANTE ESTUDOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS REALIZADOS COM A ADMINISTRAÇÃO DIÁRIA DE 240 MG DO EXTRATO DE *Ginkgo biloba* L., NÃO FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS DE COAGULAÇÃO (INCLUINDO TESTE DE TROMBOPLASTINA PARCIAL, TESTE DE PROTROMBINA - TESTE QUICK - E TEMPO DE SANGRAMENTO). ESTÁ DESCRITO NA LITERATURA UM CASO ISOLADO DE HEMATOMA SUBDURAL, SUPOSTAMENTE RELACIONADO COM A INGESTÃO DIÁRIA DE 120 MG DO EXTRATO DE *Ginkgo biloba* L., POR UM PERÍODO SUPERIOR A 2 ANOS.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A posologia e a duração do tratamento dependem da intensidade dos sintomas. Salvo critério médico, recomenda-se, em média:

EQUITAM[®] 40 mg: 1 comprimido revestido 3 vezes ao dia;

EQUITAM[®] 80 mg: 1 comprimido revestido 2 a 3 vezes ao dia;

Administração

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, sem mastigar, com um pouco de líquido. A ingestão de EQUITAM[®] deve ser feita pela manhã, no meio do dia e à noite (nos casos em que a posologia é de 3 vezes ao dia) ou pela manhã e à noite (nos casos em que a posologia é de 2 vezes ao dia). EQUITAM[®] pode ser administrado junto às refeições.

Observa-se que no tratamento sintomático dos distúrbios do desempenho cerebral, causados pela insuficiência cerebral orgânica, a duração do tratamento deve ser pelo menos de 8 semanas. Após um período de tratamento de 3 meses, deverá ser verificada a necessidade de se manter a terapêutica.

Em doenças arteriais oclusivas periféricas, a melhora na distância a ser percorrida sem dor é, em geral, obtida com tratamento mínimo de 6 semanas. Em casos de tonturas e zumbidos de origem vascular, em geral, um tratamento de 6 a 8 semanas é suficiente para a obtenção dos resultados desejados. Após 3 meses de tratamento, deve-se avaliar a sua continuação.

SUPERDOSAGEM

Não foram relatados, até o momento, sintomas relacionados à superdose. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

PACIENTES IDOSOS

Devem-se seguir as orientações gerais descritas anteriormente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO.

Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Registro MS: 1.0043.0574

Farm. Resp.: Dr. Jairo de Almeida Ulmi
CRF-SP n.º: 20 500



EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ 61.190.096/0001-92
e-mail: euroatende@eurofarma.com.br
Indústria Brasileira



200140-00

G os quais deve ocorrer hemorragia por supressão. Nos ciclos seguintes, a paciente deve iniciar novo ciclo de tratamento após 7 dias de intervalo, isto é, no oitavo dia após ter tomado o último comprimido revestido, procedimento este que deverá ser repetido em todos os tratamentos subsequentes, mesmo que a hemorragia de suspensão esteja em curso. Desta maneira, cada ciclo de 21 dias de tratamento com o produto inicia-se sempre no mesmo dia da semana.

Apresentação — Blister de alumínio/plástico calendarizado contendo 21 comprimidos revestidos.

FARMOQUÍMICA S/A.
Indústria certificada ISO 9002.

GINESTATIN (Organon do Brasil). Metronidazol, nistatina, cloreto de benzalcônio. Infecções genitúrias. Bisn. com 80 g de creme vaginal + aplicador.

GINGILONE (Alergan). Acetato de hidrocortisona, sulfato de neomicina, vit. C, etc. Anti-séptico da boca. Cx. com 10 e 100 comp.

Ginkoba®

Extrato seco de ginkgo biloba
Produto fitoterápico
Uso adulto



Forma farmacêutica e apresentação — Comprimido; Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

Composição — Cada comprimido revestido de 40 mg contém: Extrato seco de ginkgo biloba 40 mg; Excipiente q.s.p. 1 comprimido. Cada comprimido revestido de 80 mg contém: Extrato seco de ginkgo biloba 80 mg; Excipiente q.s.p. 1 comprimido. Nomenclatura botânica e parte utilizada da planta: *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*), folha.

Informações técnicas — GINKOBA® é um medicamento fitoterápico à base de um concentrado estandarizado de substâncias extraídas das folhas secas do ginkgo biloba (extrato padrão contendo flavonoides e terpanos, destacando-se os ginkgolídeos, bilobálicos e ácidos orgânicos). GINKOBA® apresenta propriedades farmacológicas em três níveis diferentes: **Ação vascular:** Provoca aumento da perfusão arterial, diretamente proporcional à dose, ação essa que se estende ao nível capilar, sem provocar hiperpermeabilidade a esse nível. **Restaura o tônus venoso.** **Ação hemorreológica:** Antagoniza a hiperagregabilidade plaquetária e eritrocitária e evita a formação de trombos. **Ação metabólica:** Reativa o metabolismo energético celular, aumentando o consumo de glicose, a síntese de ATP e normaliza o consumo de oxigênio. Age na captação de radicais livres oxigenados (ânion superóxido e radical hidroxila), de forma isolada ou simultânea, possuindo uma ação anti-hidroxiila semelhante à do ácido úrico (captador de referência deste radical). Esses efeitos farmacológicos permitem uma potente e eficaz ação antagonista de radicais livres e da lipoperoxidação das membranas celulares.

Indicações — GINKOBA® está indicado como facilitador do fluxo sanguíneo arterial, cerebral e periférico; protetor da integridade estrutural das membranas celulares contra ataques de radicais livres; protetor da rede capilar, aumentando sua resistência e diminuindo sua hiperpermeabilidade; redutor da hiperagregabilidade de plaquetas e eritrócitos; ativador do metabolismo neuronal.

Contra-indicações — GINKOBA® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Precauções e advertências — Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez.

Interações medicamentosas — Até o momento, não foram observadas interações com outros medicamentos, principalmente, com agentes antianginosos, uricosúricos, hipoglicemiantes orais e anticoagulantes.

Reações adversas — Raramente podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, tafeleia e reações cutâneas.

Posologia e modo de usar — GINKOBA® 40 mg: 1 comprimido; duas a quatro vezes ao dia, antes das

principais refeições, ou a critério médico. GINKOBA® 80 mg: 1 comprimido, duas vezes ao dia, antes das principais refeições ou a critério médico. **Obs.:** Recomenda-se uma administração, em média, de 160 mg/dia.

Superdosagem — Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem.

Pacientes idosos — Não há advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto em pacientes idosos.

Química e Farmacêutica NIKKHO do Brasil Ltda.

GINO-CANESTEN (Bayer). Clotrimazol. Antimicótico. Bisn. com 35 g de creme vaginal + 6 aplicadores. **GINO-CANESTEN 1 (Bayer).** Clotrimazol. Antimicótico. Cx. com 1 comp. vaginal + aplicador.

GINO-CANESTEN 3 (Bayer). Clotrimazol. Antimicótico. Bisn. com 20 g de creme vaginal + 3 aplicadores.

GINO CAUTEREX (Aché). Fibrinolizina, desoxirribonuclease, tiomerosal e gentamicina. Bisn. com 30 g de unguento + 6 aplicadores.

GINO-CONAZOL (Kinder). Tioconazol. Vulvovaginites. Cx. com 1 e 50 bisn. com 4, 62 g de pomada + aplicadores.

GINO FIBRASE (Aché). Fibrinolizina, desoxirribonuclease, cloranfenicol. Cicatrizante ginecológico. Bisn. com 30 g de unguento + 6 aplicadores.

GINOFLORAX (Hebron). *Saccharomyces cerevisiae*. Cx. com 7 flac. de 5 ml com susp. para uso vaginal + 7 aplicadores; cx. com 8 comp. vaginais + 8 aplicadores.

GINO-LOPROX (Aventis Pharma). Ciclopirox olamina. Antimicótico. Bisn. com 35 g de creme vaginal + aplicadores.

GINOMETRIM ORAL (Nikkho). Tinidazol, maleato de pirilamina. Tricomoníase, giardíase e amebíase. Emb. com 8 comp.

GINO MONIPAX (Haller). Nitrate de isoconazol. Antimicótico. Emb. com 1 cáp. vaginal + 2 dedeiras. Bisn. com 40 g de creme vaginal + 7 aplicadores descartáveis.

GINO-PLETIL (Farmácia Brasil). Tinidazol, nitrate de miconazol. Tricomoníase e candidíase vaginal. Bisn. com 40 g de creme + 7 aplicadores.

GINOSUTIN (Organon do Brasil). Tinidazol. Tricomoníase, giardíase e amebíase. Cx. com 8 dr. de 500 mg.

GINOSUTIN-M (Organon do Brasil). Tinidazol, nitrate de miconazol. Infecções genitúrias. Bisn. com 80 g de cr. creme vaginal

GINOTARIN - MICONAZOL (Bunker). Antimicótico. Fr. com 30 ml de loção; pote com 30 g de pó; bisn. com 28 g de creme.

GINOTERACIN (Neo-Química). Cloridrato de tetraciclina, anfotericina B. Bisn. com 45 g de creme vaginal + aplicador.

INFORMAÇÃO REVISADA

Gino tralen®



Tioconazol
Pomada vaginal
Óvulo vaginal
Uso adulto

Formas farmacêuticas e apresentações — Pomada vaginal 6,5%: Embalagem contendo um aplicador com 4,62 g de pomada para uso único. Óvulo vaginal 300 mg: Embalagem contendo um óvulo acompanhado de três dedeiras de borracha para uso único.

Composição — Pomada vaginal 6,5%: Cada 4,6 g de GINO TRALEN® Pomada vaginal contém o equivalente a 300 mg de tioconazol. Excipientes: Vaselina e veegum F. Óvulo vaginal 300 mg: Cada óvulo vaginal de GINO TRALEN® contém o equivalente a 300 mg de tioconazol. Excipientes: Cera de abelha, glicina, gordura vegetal hidrogenada, parafina líquida, polissorbato 80 e lecitina de soja.

Descrição e propriedades — O tioconazol é membro da classe de compostos imidazólicos. **Propriedades farmacodinâmicas:** O tioconazol é um agente antifúngico sintético de amplo espectro que, *in vitro*, tem atividade fungicida contra leveduras e outros fungos, além de ter atividade contra certos microrganismos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp. e *Trichomonas vaginalis*. Em estu-

dos clínicos, o tioconazol mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes com infecções vaginais por leveduras, tais como *Candida albicans* ou outras espécies de *Candida*, *Torulopsis glabrata* e em infecções vaginais causadas por *Trichomonas vaginalis*. **Propriedades farmacocinéticas:** A absorção sistêmica após aplicação vaginal mostrou-se insignificante. A administração vaginal de tioconazol creme não demonstrou nenhuma evidência de toxicidade sistêmica em ratos e coelhos. Houve uma leve reação no local da aplicação.

Indicações — GINO TRALEN® (tioconazol), apresentado sob as formas de pomada e óvulo vaginal, é indicado para tratamento local, de pacientes com infecções vaginais por leveduras. O tioconazol também pode ser uma alternativa para vulvovaginites causadas por *Trichomonas vaginalis*, sobretudo em infecções mistas.

Contra-indicações — GINO TRALEN® (tioconazol) é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a agentes antifúngicos imidazólicos ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências e precauções — Os componentes do óvulo e da pomada podem ser incompatíveis com preservativos de látex e diafragmas. **Uso durante a gravidez:** GINO TRALEN® (tioconazol) tem sido eficaz no tratamento da candidíase vaginal durante a gravidez mas, assim como com qualquer outra droga, deve ser utilizado com cautela durante o primeiro trimestre. A absorção sistêmica após aplicação vaginal mostrou-se insignificante. GINO TRALEN® deve ser utilizado durante a gravidez somente se, após julgamento médico, os potenciais benefícios justificarem os possíveis riscos ao feto. **Uso durante a lactação:** Não se tem conhecimento se o tioconazol é excretado no leite materno. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite materno, a amamentação deve ser descontinuada temporariamente durante o tratamento com tioconazol. **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** Não há evidências de que GINO TRALEN® possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas — Não há evidências de que GINO TRALEN® possa interagir com outros medicamentos.

Reações adversas — GINO TRALEN® (tioconazol) é bem tolerado após aplicação local e reações adversas sistêmicas não têm sido observadas. Sintomas de irritação local têm sido relatados em algumas pacientes durante o tratamento, sendo de natureza leve e transitória. **Aplicação/Injeção/Inserção:** Edema, dor e prurido. **Gerais:** Reação alérgica (incluindo edema periférico, edema periorbital e urticária), reação anafilatóide. **Sistema nervoso central e periférico:** Parestesia. **Gastrointestinal:** Dor abdominal. **Pele/Anexos:** Rash. **Urogenital:** Edema genital, prurido genital, sangramento vaginal, distúrbios vaginais (incluindo dor vaginal, inchaço vaginal, vermelhidão vaginal, irritação vaginal, secreção vaginal, queimação vaginal e coceira vaginal), vaginite, distúrbios na vulva (incluindo irritação vulvar, inchaço vulvar, dor vulvar, queimação vulvar e vulvite).

Posologia — GINO TRALEN® (tioconazol) Óvulo (300 mg) deve ser aplicado à noite ao deitar-se, durante o período específico de tratamento, utilizando o aplicador fornecido. GINO TRALEN® é eficaz quando aplicado por 3, 6 ou 14 dias. Três dias de tratamento levam à cura da maioria das pacientes. A repetição de mais três dias de tratamento pode ser eficaz para as pacientes que apresentaram melhora, mas não cura, nos três primeiros dias. GINO TRALEN® (tioconazol) Pomada vaginal 6,5% (4,6 g equivalem a 300 mg de tioconazol) contido em um aplicador ou óvulo vaginal 300 mg deve ser aplicado à noite ao deitar-se, como terapia de dose única. Esta dose promove a cura da maioria das pacientes. Naquelas que apresentarem melhora sem cura com o primeiro tratamento, pode-se repetir a aplicação uma semana mais tarde. **Cuidados de administração:** A aplicação vaginal de GINO TRALEN® deve ser a mais profunda possível, preferencialmente fora do período menstrual. É aconselhável administrar GINO TRALEN® ao deitar-se. As orientações para aplicação do medicamento estão contidas no folheto de instruções de uso.

Superdosagem — Em caso de superdosagem, medidas gerais de suporte e sintomáticas são indicadas conforme necessidade.

Venda Sob Prescrição Médica.

Laboratórios PFIZER Ltda.

Ginkocaps®

Ginkgo biloba L.

Ginkgo biloba

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas:

Cartucho com 30 cápsulas de 40 mg em blister de alumínio plástico incolor.

Cartucho com 30 cápsulas de 80 mg em blister de alumínio plástico incolor.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 40 mg contém:

Extrato Seco Padronizado de

Ginkgo biloba L. 40,0 mg*

* Contendo 24% de glicosídeos flavonóides.

Cada cápsula de 80 mg contém:

Extrato Seco Padronizado de

Ginkgo biloba L. 80,0 mg*

* Contendo 24% de glicosídeos flavonóides.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

O *Ginkgo biloba* possui ação antiinflamatória, estimulante da circulação sangüínea, protetora da barreira hemato-encefálica, diminuição da hiperagregação plaquetária (atua em processos trombóticos), ação protetora contra a lise de eritrócitos, diminuição das desordens de memória, distúrbios de atenção e casos de vertigem. Conservar o produto em temperatura ambiente. Proteger da luz e umidade. Conservar o produto em sua embalagem original. Observada a correta forma de armazenagem, a validade é de 24 meses, a partir da data de fabricação. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. É recomendado não utilizar no primeiro

trimestre de gravidez. Informar ao médico se está amamentando. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como reações de hipersensibilidade, transtornos gastrointestinais passageiros, cefaléia, enjôos e dermatites. Não há relatos de casos de interações com outros medicamentos. O uso do produto está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. Seguir a posologia recomendada. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Em pacientes hipertensos é verificada uma queda na pressão arterial, que deve ser controlada.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Quanto as características químicas do *Ginkgo biloba*, são identificadas mais de 13 substâncias derivadas de mono, di e triglicérides do flavonol. Também possui 5 terpenos. São eles: Bilobalida, Ginkgolidas A, B, C e J, além de numerosos ésteres cumarínicos, bioflavonóides, esteróides, ácidos orgânicos, entre outros. Quanto as características farmacológicas, sabe-se que, em baixas concentrações, o *Ginkgo biloba* potencializa o efeito contrátil da norepinefrina, porém não de serotonina ou dopamina. Isso ocorre diretamente como agonistas de receptores catecometil transferase ou monoaminoxidase. Pela ação de um flavonóide, há a inativação de O₂, aumentando a vida média do fator relaxante endotelial. O *Ginkgo biloba* promove a inibição enzimática e a atividade neutralizante de radicais livres oxidativos, os quais

protegem os tecidos nos processos fisiológicos dependentes do fator relaxante endotelial e de prostaciclina. Atua sobre a síntese de prostaglandinas, causando a inibição da agregação plaquetária e exercendo efeito antiinflamatório. Inibe a permeabilidade vascular. Conforme a dose utilizada, há diminuição da hipertensão produzida pelo fator de ativação plaquetária (PAF). Há um aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral e do consumo de 2-desoxi-D-glicose, influenciando na síntese de ATP que é aumentada, e um aumento do diâmetro das arteríolas. Através da ação de componentes terpênicos do *Ginkgo biloba*, há a prevenção de isquemia e hipoxia cerebral. Pela varredura de radicais livres, ocorre a diminuição do edema cerebral vasogênico induzido por trietilina. O *Ginkgo biloba* promove um aumento de dopamina no corpo estriado e do ácido 5-hidroxi-indolacético no hipotálamo cerebral, e uma depuração de radicais livres, exercendo um efeito protetor sobre o dano da retina aumentando a capacidade de aprendizagem experimental.

INDICAÇÕES

Indicado na insuficiência cerebrovascular e suas manifestações tais como vertigens, cefaléias, perda de memória, redução do rendimento intelectual e transtornos de motricidade. Possui atividade sobre os transtornos vasculares periféricos como arteriopatas dos membros inferiores e suas complicações tróficas, transtornos vasomotores distais e microcirculação (enfermidade de Raynaud, acroparestesias, acroeritrocianose, fragilidade capilar). Também é indicado na prevenção de arteriosclerose e tromboembolismos.

CONTRA-INDICAÇÕES

Uso contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Em pacientes hipertensos é verificada uma queda na pressão arterial, que deve ser controlada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de casos de interações com outros medicamentos.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

Não há referências sobre efeitos secundários graves. Os efeitos relatados em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula são transtornos gastrointestinais passageiros, cefaléia, enjôos e dermatites.

O uso de *Ginkgo biloba* pode alterar o tempo de protrombina, por inibir a síntese de prostaglandinas, ocorrendo comprometimento de exames laboratoriais.

POSOLOGIA

USO ORAL

Cápsulas de 40 mg: 1 cápsula, 3 vezes ao dia ou 2 cápsulas 2 vezes ao dia.

Cápsulas de 80 mg: 1 cápsula, 2 vezes ao dia. Recomenda-se administrar o produto durante as refeições.

SUPERDOSAGEM

Doses diárias de 20 – 100 mg/Kg e progressivamente aumentadas para 300, 400 e 500 mg/Kg não demonstraram qualquer perturbação biológica ou hematológica e nenhuma lesão histológica.

PACIENTES IDOSOS

A sensibilidade pode estar alterada pela idade. Recomenda-se o uso sob prescrição médica.

Data de fabricação, data de vencimento e lote

Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



SERVIÇO AO CONSUMIDOR
0800 7049001
LIGAÇÃO GRATUITA
www.grupohertz.com

KLEY HERTZ S.A. Indústria e Comércio

Rua Comendador Azevedo, 224 - P. Alegre - RS
Farmacêutica Resp.: Cláudia Schwämbach
CRF - RS 7076 - Reg. no M.S. nº 1.0689.0121
C. N. P. J. nº 92.695.691/0001-03
INDÚSTRIA BRASILEIRA

FONTOVIT

GINKOPLUS[®]

Extrato Seco de Ginkgo biloba

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 40 mg: embalagem com 30 unidades

Comprimidos revestidos 80 mg: embalagem com 20 unidades

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Extrato Seco de <i>Ginkgo biloba</i>	40 mg*	80 mg**
Excipientes q.s.p.	1 comprimido	1 comprimido

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, Opadry[®], dióxido de titânio e cloreto de metileno.

Concentração de princípios ativos

* equivalente a 9,6 mg de glicosídeos ginkgoflavonóides

** equivalente a 19,2 mg de glicosídeos glinkgoflavonóides

Nomenclatura botânica e parte utilizada da planta

Ginkgo biloba Linné - Família: Ginkgoaceae - Parte utilizada: folha

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- Conservar o produto na embalagem original, ao abrigo da luz, do calor e da umidade.
- O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data de sua fabricação (vide embalagem externa). **Não tome medicamento com prazo de validade vencido.**
- Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
- Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, distúrbios gastrointestinais e reações alérgicas cutâneas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- Informe seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
- O produto não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

GINKOPLUS é um produto fitoterápico que contém um extrato, purificado e padronizado quanto ao teor de princípios ativos, obtido a partir de folhas secas de *Ginkgo biloba*. Este extrato possui um conjunto de propriedades farmacológicas em 3 diferentes níveis:

- Regulação dos mecanismos circulatórios, resultando na melhora da irrigação tissular através do aumento do débito de perfusão; normalização da resistência capilar; antagonismo do vasoespasmto arterial e melhora do tônus venoso.

- Reativação do metabolismo energético celular, através da captação e consumo de glicose, aumento da síntese de ATP e normalização do consumo de oxigênio.
- Diminuição de risco trombótico da microcirculação, através da redução da agregação plaquetária por antagonismo ao Fator Ativação de Plaquetas (FAP).

INDICAÇÕES

Insuficiência cérebro-vascular e suas manifestações funcionais: vertigens, zumbidos, cefaléias, perdas de memória e transtornos da motricidade.

Transtornos vasculares periféricos: doença de Raynaud, fragilidade capilar, formigamentos, parestesias, edemas idiopáticos ortostáticos.

Indicações Complementares: distúrbios neuro-sensoriais, de causa vascular, em otorrinolaringologia e oftalmologia; enxaqueca.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

Conforme resultados em estudos clínicos, o uso do produto não exige precauções especiais. A segurança e a eficácia do Extrato Seco de Ginkgo biloba em crianças ainda não foram estabelecidas. Nestes casos, a administração de GINKOPLUS deverá ser feita sob avaliação criteriosa.

Embora não exista registro de nenhum caso, não se recomenda o uso do produto durante o período de gravidez e lactação.

A excreção do Ginkgo biloba pelo leite materno é desconhecida, portanto sua administração no período de amamentação deve ser submetido a controle clínico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidos casos de interação com outros medicamentos. GINKOPLUS pode ser administrado concomitantemente com agentes antianginosos, uricosúricos, hipoglicemiantes orais e anticoagulantes, sem riscos de alterar os efeitos desses agentes.

REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer, raramente, algumas reações adversas tais como distúrbios gastrintestinais, transtornos circulatórios (queda de pressão arterial), cefaléias e reações cutâneas.

POSOLOGIA

Comprimidos 40 mg: 1 comprimido, três a quatro vezes ao dia, antes das principais refeições.

Comprimidos 80 mg: 1 comprimido, duas vezes ao dia, antes das principais refeições.

Esta posologia pode ser alterada, de acordo com o critério médico.

SUPERDOSE

Na eventualidade de ingestão de doses acima das preconizadas, recomenda-se avisar imediatamente o médico.

PACIENTE IDOSOS

Deve-se seguir as mesmas orientações dos adultos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem externa.

Farmacêutico Responsável

Sebastião P. Patrocínio

CRF-SP nº 3.090

Registro MS. nº 1.1270.0022



fontovit@fontovit.com.br
www.fontovit.com.br

Fabricado por:
FONTOVIT LABORATÓRIOS S.A.
Rua Antônio das Chagas, 862
São Paulo - SP - 04714-001

CNPJ 53.249.736/0001-64 - Indústria Brasileira

Gincolin®

Ginkgo biloba L.



FOLLUM

Nomenclatura oficial botânica e parte utilizada da planta

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae)

Parte utilizada: folha

Nome popular: Ginco

Medicamento Fitoterápico Tradicional

USO ADULTO

APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa mole 80 mg: Embalagem contendo 30 cápsulas.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* (equivalente a 19,2 mg de ginkgoflavoglicosídeos) 80 mg

Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: dióxido de titânio, lecitina de soja, cera de abelha, gordura vegetal hidrogenada, óleo de soja refinado, gelatina farmacêutica, glicerina, água desmineralizada, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Gincolin® é um medicamento que atua sobre a insuficiência cerebrovascular e suas manifestações, e sobre os transtornos vasculares periféricos.

Conservar o produto em sua embalagem original, ao abrigo do calor excessivo (abaixo de 25°C), da luz direta e da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO). Nenhum medicamento deve ser administrado após o término do seu prazo de validade.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS

Características Químicas: Gincolin® contém um extrato preparado das folhas de *Ginkgo biloba*.

A *Ginkgo biloba* L. é composta por esteróis, álcoois e cetonas alifáticas, ácidos orgânicos, sesquiterpenos (bilobalida) e açúcares. Além disso, a folha de *Ginkgo biloba* contém dois grupos de compostos dotados de propriedades farmacológicas interessantes: os flavonóides e diterpenos. Os flavonóides são representados por cerca de 20 compostos, derivados heterosídeos de flavonóis e biflavonóides.

Farmacodinâmica: é um potente inibidor do fator de inibição plaquetária (PAF), o qual é importante para a indução da agregação plaquetária independente do aracdonato. O ginkgolídeo bloqueia a ligação do PAF a este receptor resultando em um efeito antagônico. Este efeito poderá inibir a broncoconstrição induzida pelo PAF e a hiperatividade do canal de ventilação, junto com a proliferação do linfócito-T e produção de citosina. O PAF induz a inflamação e alteração na permeabilidade vascular.

Este extrato, purificado e padronizado quanto ao teor de princípios ativos, caracteriza-se por apresentar um conjunto de propriedades farmacológicas em 3 diferentes níveis: regularização dos mecanismos circulatórios; resultando na melhora da circulação tissular através do aumento do débito de perfusão, normalizando a resistência capilar, antagonizando o vasoespasmo arterial e melhorando o tônus venoso; ação reológica; resultando em diminuição do risco trombótico microcirculatório através da redução da aglomeração das hemácias, inibição do crescimento de

trombas plaquetários e diminuição da agregação plaquetária; reativação do metabolismo energético celular: através do aumento da captação e consumo de glicose, aumento da síntese de ATP e normalização do consumo de oxigênio.

INDICAÇÕES

Gincolin® está indicado no tratamento da insuficiência cerebrovascular orgânica e suas manifestações, tais como: vertigens e zumbidos resultantes de distúrbios circulatórios ou fenômenos relacionados ao envelhecimento, perda de memória e concentração, cefaléias e humor depressivo. Para pacientes com claudicação intermitente também recomenda-se o uso de **Gincolin®**.

Os principais grupos de pacientes incluem: pacientes com demência degenerativa primária, demência vascular ou formas mistas de ambas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gincolin® é contra-indicado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade ao extrato de *Ginkgo biloba* e em crianças com idade inferior a 12 anos, visto que não há estudos científicos que comprovem a segurança do fármaco nesses pacientes.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Antes de iniciar o tratamento com **Gincolin®** deve-se avaliar se os sintomas patológicos não estão sendo causados por doença que requeira tratamento específico.

A administração do produto não exige precauções especiais, desde que seja seguida a posologia recomendada.

Pacientes com conhecido risco de apresentar hemorragia intracraniana (pacientes com hipertensão arterial sistêmica e pacientes com diabete amilóide envelhecimento plaquetário) devem evitar o uso de **Gincolin®** devido a um recente caso reportado de hemorragia subaracnóide associada com o fármaco.

Gravidez e lactação: Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes anti-trombolíticos (anticoagulantes, antiplaquetários e aspirina): hemorragias espontâneas podem ocorrer devido a potencialização do efeito anticoagulante, já que **Gincolin®** inibe o PAF.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Raramente podem ocorrer distúrbios gastrintestinais leves, cefaléia e reações cutâneas, lipotimia e hipotensão.

Alterações de exames laboratoriais: pode ocorrer alterações nos exames para determinação do tempo de coagulação sanguínea.

POSOLOGIA

1 cápsula 2 a 3 vezes ao dia ou a critério médico. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar, com um pouco de líquido e preferencialmente durante as refeições.

SUPERDOSAGEM

Observou-se efeitos tóxicos em humanos, com a administração de 360 mg de ginkgolideo puro por dia durante um semana.

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, deve-se proceder lavagem gástrica e instituir medidas médicas gerais de suporte.

PACIENTES IDOSOS

Estes pacientes não apresentaram divergências quanto às reações adversas e posologia em relação aos pacientes mais jovens. Portanto, não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos com funções renal e hepática normais.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote, Data de fabricação e Prazo de validade: Vide cartucho.

MS nº 1.0370.0347

Farm. Resp.: Dr. Henry Cardoso Vartuli - CRF-GO Nº 2914


FOLLIUM®

FOLLIUM®

Fabricado e distribuído por:
Laboratório Teuto Brasileiro Ltda.
VP 7D, Módulo 11, Quadra 13, DAIA
CEP: 75133-600 - Anápolis - GO
CNPJ 17.159.229 / 0001 76
Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento
ao Consumidor: (0800) 621 800
E-mail - sac@teuto.com.br

(filtração glomerular e secreção tubular aniônica) e a capacidade de excreção dessas vias. A co-administração com paracetamol não altera os níveis plasmáticos do oseltamivir, seus metabólitos ativos, ou do paracetamol. Em estudos clínicos Fase III, Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) foi administrado com drogas usadas comumente como inibidores da ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporina, azitromicina), bloqueadores do receptor H₂ (ranitidina, cimetidina), betabloqueadores (propranolol) e agentes analgésicos (aspirina, ibuprofeno e paracetamol). Não foi observada mudança da frequência ou do perfil de eventos adversos. O fosfato de oseltamivir é convertido rapidamente para o composto ativo por esterases localizadas predominantemente no fígado e intestino. Interações de drogas envolvendo competição por esterases não foram relatadas extensivamente na literatura. A baixa ligação às proteínas do oseltamivir e do metabólito ativo não sugerem a probabilidade de interações de deslocamento da droga. Estudos *in vitro* demonstraram que nem o oseltamivir nem o metabólito ativo são bons substratos para as oxidasas de função mista P450 ou para glucoronil transferases. Portanto, são improváveis as interações da droga envolvendo isoenzimas P450 (ver Farmacocinética). Não há dados e nem mecanismo de ação que nos façam supor interação com contraceptivos orais.

Reações adversas — Em 943 pacientes expostos ao fosfato de oseltamivir, em estudos clínicos controlados, os eventos adversos relatados com mais frequência foram náusea e vômito. Os eventos foram passageiros e geralmente ocorreram com a primeira dosagem. Estes eventos não levaram o paciente a descontinuar a droga em estudo, na grande maioria dos casos. Em estudos de tratamento Fase III em adultos, alguns eventos adversos ocorreram com maior frequência em pacientes recebendo Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) em comparação aqueles recebendo placebo. Aqueles observados com incidência > 1%, independentemente da causalidade, em adultos (incluindo um número limitado de pacientes idosos), recebendo 75 mg de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) duas vezes ao dia, foram vômito, náusea (sem vômito), insônia, enxaqueca e dor abdominal (ver tabela a seguir).

Tabela — Resumo de eventos adversos no tratamento de gripe adquirida naturalmente, com dose de 75 mg duas vezes ao dia (excluindo náusea associada com vômito)

Eventos adversos	Placebo (N = 475)	Tamiflu 75 mg duas vezes ao dia (N = 496)
Vômito	15 (3,2%)	59 (11,9%)
Náusea (sem vômito)	25 (5,3%)	52 (10,5%)
Insônia	3 (0,6%)	7 (1,4%)
Enxaqueca	11 (2,3%)	13 (2,6%)
Dor abdominal	11 (2,3%)	12 (2,4%)

Outras experiências clínicas adversas, que ocorreram numa incidência > 1% em pacientes recebendo 75 mg de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) duas vezes ao dia, em estudos clínicos de tratamento Fase III em adultos, foram: diarreia, vertigem, fadiga, congestão nasal, garganta dolorida e tosse. Alguns desses eventos foram considerados, pelo menos remotamente, relacionados ao tratamento com Tamiflu (Fosfato de oseltamivir). Também foram realizados estudos na profilaxia da gripe, administrando-se a droga durante um período de seis semanas, enquanto a gripe estava disseminada na comunidade. Com dose de 75 mg duas vezes ao dia, os eventos adversos desses estudos foram qualitativamente similares àqueles observados em estudos de tratamento.

Posologia — **Dosagem padrão:** A dose oral recomendada de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) é de 75 mg duas vezes ao dia, durante 5 dias. O tratamento deve ser iniciado dentro do primeiro ou segundo dia do aparecimento dos sintomas de gripe. Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) pode ser administrado com ou sem alimentação (ver Farmacocinética). Porém, se administrado com alimento, pode aumentar a tolerabilidade em alguns pacientes. **Instruções especiais de dosagem:** Pacientes com insuficiência renal: Não é

necessário ajuste de dose para pacientes com clearance de creatinina acima de 30 ml/min. Em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 ml/min, é recomendado que a dose seja reduzida para 75 mg de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) uma vez ao dia durante 5 dias. A droga não foi estudada em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina menor que 10 ml/min); portanto, é aconselhável precaução quando administrar a droga a essa população de pacientes (ver Farmacocinética em situações clínicas especiais e Precauções). **Pacientes com insuficiência hepática:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com disfunção hepática (ver Farmacocinética em situações clínicas especiais). **Crianças:** A segurança e eficácia de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) em crianças não foi estabelecida. A informação disponível sobre farmacocinética pediátrica é limitada (ver Farmacocinética em situações clínicas especiais).

Superdosagem — Até o presente não existe experiência com superdosagem, entretanto foram previstas manifestações de superdosagem aguda, as quais podem causar náusea, com ou sem acompanhamento de êmese. Doses únicas de até 1.000 mg de Tamiflu (Fosfato de oseltamivir) foram bem toleradas.

Pacientes idosos — Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (ver Farmacocinética em situações clínicas especiais).

Atenção — Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.0100.0555.

Produtos ROCHE Químicos e Farmacêuticos S/A.

TAMOFEN (Aventis Pharma). Tamoxifeno. Carcinoma mamário. Cx. com 30 comp. de 20 mg.
 TAMOXIFEN (Wyeth). Citrato de tamoxifeno. Antineoplásico. Cart. com 60 comp. de 10 mg.
 TAMOXIFENO (Neovita). Câncer da mama. Emb. com 30 e 250 comp. de 10 e 20 mg.
 TAMOXIFENO (Farmácia Brasil). Citrato de tamoxifeno. Antiestrogênico. Fr. com 30 comp. de 10 e 20 mg.
 TAMOXIFENO BIOSINTÉTICA (Biosintética). Antineoplásico. Emb. com 30 comp. de 10 e 20 mg.
 TAMOXIN (Eurofarma). Citrato de tamoxifeno. Neoplasias. Cart. com 30 comp. de 10 e 20 mg.

INFORMAÇÃO REVISADA

Tanakan® 40 mg Tanakan® 80 mg Tanakan® 120 mg



Extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb 761)
 Produto fitoterápico

Composição — TANAKAN® 40 MG: Cada comprimido revestido contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb 761) 40 mg*. *Padronizado (35-67:1) com 9,6 mg de glicosídeos ginkgo-flavonóides e 2,4 mg de lactonas terpínicas (bilobalídeos, ginkgolídeos). TANAKAN® 80 MG: Cada comprimido revestido sulcado contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb 761) 80 mg*. *Padronizado (35-67:1) com 19,2 mg de glicosídeos ginkgo-flavonóides e 4,8 mg de lactonas terpínicas (bilobalídeos, ginkgolídeos). TANAKAN® 120 MG: Cada comprimido revestido sulcado contém: Extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb 761) 120 mg*. *Padronizado (35-67:1) com 28,8 mg de glicosídeos ginkgo-flavonóides e 7,2 mg de lactonas terpínicas (bilobalídeos, ginkgolídeos).

Indicações — Distúrbios das funções do sistema nervoso central: Insuficiência cerebrovascular e suas manifestações funcionais: Tonturas e zumbidos resultantes de distúrbios circulatórios ou fenômenos relacionados ao envelhecimento; cefaléias, fadiga, distúrbios do sono, déficit de memória, dificuldade de concentração e atenção,

humor depressivo; tratamento sintomático dos distúrbios do desempenho cerebral, causados pela insuficiência cerebral orgânica (síndromes demenciais). **Distúrbio vascular periférico:** Insuficiência vascular periférica (arteriosclerose, tromboangeite obliterante, fenômeno de Raynaud, fragilidade capilar) e suas manifestações: Claudicação intermitente (estágio II de Fontaine), esse tratamento deve ser associado a caminhadas diárias; úlceras varicosas, distúrbios tróficos, parestesias, câibras noturnas, frialdade das extremidades e edemas idiopáticos ortostáticos. **Distúrbios neurosensoriais:** Distúrbios do equilíbrio (síndrome de Ménière, arteriosclerose) e suas manifestações: Síndrome de Ménière, vertigens, tontura, zumbido (distúrbios auditivo-vestibular); degeneração e isquemia retiniana (oclusão venosa da retina, degeneração macular senil, insuficiência cérebro-retiniana e retinopatia diabética).

Contra-indicações — Hipersensibilidade ao extrato de *Ginkgo biloba* ou a qualquer componente da fórmula.

Reações adversas — Raramente podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, cefaléias e reações cutâneas durante o tratamento com TANAKAN® 40/TANAKAN® 80/TANAKAN® 120 (*Ginkgo biloba*).

Posologia — TANAKAN® 40 MG: 1 comprimido, 3 a 4 vezes ao dia. TANAKAN® 80 MG: 1 comprimido, 2 a 3 vezes ao dia. TANAKAN® 120 MG: 1 comprimido, 2 vezes ao dia. Dose recomendada para as indicações referidas: 120 a 240 mg por dia. A dose diária recomendada fica a critério médico, após avaliação clínica do paciente. Os comprimidos devem ser administrados, de preferência, antes das principais refeições.

Apresentação — Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

KNOLL Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

TANDENE (Bunker). Carisoprodol, diclofenaco, paracetamol, cafeína. Antiinflamatório. Blisters com 30 comp.
 TANDERLALGIN (Delta). Cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico, paracetamol. Antiinflamatório. Blisters com 12 comp.
 TANDREXIN (Sintofarma). Ampicilina. Antibiótico. Cx. com 12 comp. de 500 mg; fr. com 60 ml de susp. com 250 mg/5 ml.
 TANDRIFLAN (União Química). Paracetamol, carisoprodol, diclofenaco sódico, cafeína. Inflamações. Cx. com 30 comp.
 TANDRILAX (Aché). Paracetamol, carisoprodol, diclofenaco sódico etc. Antiinflamatório. Cx. com 30 comp.
 TAPAZOL (Eli Lilly). Metimazol. Antitireoideano. Cx. com 100 comp. de 5 mg; cx. com 50 comp. de 10 mg.

Tarflex



Coaltar 4%
 Shampoo anticaspas
 Uso externo
 Uso adulto

Indicações — Tratamento da caspa e age como coadjuvante no tratamento da psoríase, eczema, dermatite seborréica e dermatite atópica do couro cabeludo.

Apresentação — Frasco com 120 ml.

Registro no M.S. 1.0675.0038.

Laboratórios STIEFEL Ltda.

INFORMAÇÃO REVISADA

Targifor®



Aspartato de arginina

Indicações — Como medicação antifadiga e no tratamento de diversos tipos de estenias.

Contra-indicações — Hipersensibilidade à arginina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções — Utilizar com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes. Na gravidez e lactação, utilizar apenas quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

Tekasan®

Ginkgo biloba L.

Extrato seco

Produto Fitoterápico Tradicional

- Nomenclatura botânica e partes utilizadas:

Ginkgo biloba L.: Sementes, folhas e frutos.

- Nome do produto:

TEKASAN 40, 80 e 120 mg.

- Forma farmacêutica e apresentação:

Comprimidos revestidos de 40, 80 e 120 mg:

- Cartuchos contendo 3 blister com 10 comprimidos revestidos cada.

- Cartuchos contendo frasco plásticos com 1200 comprimidos revestidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

- Composição:

Cada comprimido revestido de TEKASAN 40mg contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* L..... 40mg*
(Padronizado com 9,6 mg de glicosídeos Ginkgo flavonóides e 2,4 mg de lactonas terpênicas).

Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(Polivinilpirrolidona K-30, lactose, amido, talco farmacêutico, hidróxido de alumínio, croscarmelose sódica, propilparabeno, metilparabeno, álcool isopropílico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, goma laca, polietilenoglicol 6000, dióxido de titânio, corante amarelo tartrazina, sacarina, álcool absoluto).

Cada comprimido revestido de TEKASAN 80mg contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* L..... 80mg*
(Padronizado com 19,2 mg de glicosídeos Ginkgo flavonóides e 4,8 mg de lactonas terpênicas).

Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(Amido, polivinilpirrolidona K-30, lactose, talco farmacêutico, hidróxido de alumínio, croscarmelose sódica, propilparabeno, metilparabeno, álcool isopropílico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, goma laca, polietilenoglicol 6000, dióxido de titânio, corante amarelo tartrazina, sacarina, álcool absoluto).

Cada comprimido revestido de TEKASAN 120mg contém:

Extrato seco de *Ginkgo biloba* L*..... 120mg
(Padronizado com 28,8 mg de glicosídeos Ginkgo flavonóides e 7,2 mg de lactonas terpênicas).

Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(Amido, polivinilpirrolidona K-30, lactose, talco farmacêutico, hidróxido de alumínio, croscarmelose sódica, propilparabeno, metilparabeno, álcool isopropílico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, goma laca, polietilenoglicol 6000, dióxido de titânio, corante amarelo tartrazina, corante amarelo crepúsculo, sacarina, álcool absoluto).



TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Devido ao alto potencial de toxicidade, este medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

- Contra-Indicações:

O uso é contra-indicado por pacientes que já apresentaram sinais e sintomas de intolerância ao *Ginkgo biloba* L.. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

- Modo de ação:

É um derivado fitoterápico obtido da planta *Ginkgo biloba* L.. Aos produtos extrativos (extratos secos) gínggólidos da *Ginkgo biloba* L. são atribuídos os efeitos relativos à ação do produto : Aumento da perfusão arterial , proporcional a dose , restaurando o tônus venoso, evita a hiperagregação plaquetária e eritrocitária (impede a formação de trombos) reativa o metabolismo energético celular , aumentando a captação e utilização de glicose e a síntese de ATP , normaliza o consumo de oxigênio. Age na captação de radicais livres oxigenados (ânion superóxido e radical hidroxila), de forma isolada ou simultânea , possuindo uma ação anti-hidroxila semelhante a do ácido úrico . Esses efeitos farmacológicos permitem uma potente e eficaz ação antagonista de produção de radicais livres e lipoperoxidação das membranas celulares .

- Indicações:

- Ativador do metabolismo de neurônios.
- Protetor da integridade estrutural das membranas celulares, principalmente contra ataques de radicais livres.
- Atenuante da hiperagregabilidade plaquetária e eritrocitária, atuando portanto, como profilático na aterosclerose.
- Ativador do fluxo sanguíneo arterial, cerebral e periférico.
- Contra vertigem, zumbidos, falhas na memória curta, insônia, distúrbios de comportamento e alguns casos de cefaléia.
- Contra afecções neurosensoriais pós-traumas cranioencefálicos.
- Na insuficiência arterial periférica dos membros inferiores.



INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

- Ação esperada do medicamento:

Dentro das características do produto, e desde que corretamente utilizado, este desenvolve sua ação decorrente de suas propriedades terapêuticas naturais.

- Cuidados de armazenamento:

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C), proteger da luz e umidade. Os frascos plásticos devem ser mantidos hermeticamente fechados, após cada utilização.

- Indicações:

Diminuição da memória, capacidade intelectual, atenção, fenômenos isquêmicos. Insuficiência cerebrovascular. Seqüência de acidentes vasculares. Distúrbios vasculares periféricos. Vertigem, acúfenos, hipoacusia, cefaléia. Afecções neurosensoriais pós traumáticos cranoencefálicos. Vasculopatias diabética, senil e arteriosclerótica.

- Prazo de validade:

Seu prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o produto pode não mais apresentar os efeitos desejáveis. Não tome medicamento com prazo de validade vencido. Pode ser prejudicial para sua saúde.

- Emprego na gravidez:

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência ou após o término do tratamento. Informe também se está amamentando.

- Cuidados de administração:

Não utilizar quantidades excessivas ou fazer uso por períodos prolongados desnecessariamente. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

- Cuidados na interrupção do tratamento:

Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico. A interrupção implicará apenas na cessação de seu efeito terapêutico.

- Ingestão concomitante com outras substâncias:

Não ingerir *Ginkgo biloba* L. concomitantemente à bebidas alcólicas.

- Reações adversas:

Situações de intolerância ao TEKASAN por parte do organismo podem gerar reações adversas como náuseas, indisposições eventuais, irritações na pele ou coceiras, etc. que desaparecem com a descontinuação do uso do produto. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre os quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetil Salicílico.



- Em vasculopatias diabética, senil e aterosclerótica.
- A mistura dos Ginkgolídeos mostrou-se eficaz, também contra ataques induzidos de asma nas fases inicial e tardia.

- Precauções e advertências:

Conforme resultados em estudos clínicos, o uso do produto não exige precauções especiais. Apesar de estudos experimentais não indicarem ação teratogênica, o produto não deverá ser utilizado durante o período de gravidez e lactação.

- Interações medicamentosas:

Não são conhecidos interações com outros medicamentos; o produto poderá ser administrado concomitantemente com antianginosos, uricosúricos, hipoglicemiantes orais e anticoagulantes.

- Reações adversas:

Decorrentes do grau de hipersensibilidade ao produto podem ocorrer reações no organismo como náuseas, enjôos, indisposições eventuais, pruridos, irritações cutâneas, que desaparecem com a descontinuação do uso do produto.

- Posologia e modo de usar:

Como dose de ataque: 1 a 3 comprimidos por dia; em continuação: 1 a 2 comprimidos por dia como dose de manutenção. A duração média do tratamento deve ser de 3 a 6 meses e a ação terapêutica manifesta-se após 3 a 4 semanas do início do tratamento.

- Conduta na superdosagem:

Nos casos de superdose, suspender o tratamento, avisar o médico e instituir terapêutica adequada. Recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

- Pacientes idosos:

Deve-se ter precaução especial em pacientes idosos, debilitados ou não, sendo particularmente recomendável à utilização da menor posologia, porém eficaz.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. M.S. n.º 1.4682.0005

Nº Lote, Data de Fabricação e Validade: **VIDE CARTUCHO.**

Farmacêutico Responsável: Dr. Evandro Tokarski
C.R.F-GO:1444.

TOKARSKI COM. & IND. LTDA.

Rodovia GO 080 - Km 02 - Setor Jardim Pompéia
CEP 74690-170 - Goiânia-GO - CNPJ 02907061/0011-34

tksfarmaceutica@terra.com.br

SAC: (62) 205.2290

INDÚSTRIA BRASILEIRA.



ANEXO II - Bulas das especialidades farmacêuticas com *H. perforatum* L.

FIOTAN®

Extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum*

Medicamento Fitoterápico

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos contendo 300 mg de extrato seco LI 160 S de *Hypericum perforatum*. Caixas com 20 e 60 comprimidos.

USO ADULTO E EM CRIANÇAS ACIMA DE 12 ANOS

Composição

Cada comprimido revestido contém:

Extrato seco LI 160 S de *Hypericum perforatum* 300 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* ácido ascórbico, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, amido de milho, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol 4000, lactose monohidratada, vanilina, sacarina sódica, dióxido de titânio, talco, dimeticona e óxido de ferro amarelo.

Concentração dos princípios ativos

O extrato seco LI 160 S de *Hypericum perforatum* está padronizado para conter até 0,3% de hipericina total (marcador) e no mínimo 3% de hiperforina, componente do grupo dos acilfloroglucínios.

Nomenclatura botânica e parte utilizada da planta

Parte superficial de *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), colhida imediatamente antes ou durante a floração. Período no qual as concentrações de hipericina e hiperforina atingem as proporções ideais para o efeito antidepressivo do produto.

Informação ao Paciente

Ação esperada do medicamento

Tratamento de sintomas depressivos leves ou moderados.

Cuidados de armazenamento

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura não superior a 25°C. Proteger da umidade.

Prazo de validade

O prazo de validade está impresso na embalagem do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois, além de não obter o efeito desejado, você estará prejudicando sua saúde.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando. Deve-se evitar o uso de Fiotan durante a gravidez e a amamentação.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um pouco de líquido.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico a ocorrência de reações na pele após exposição prolongada à luz solar ou aos raios ultravioletas, ou qualquer outra reação desagradável como problemas no estômago e intestino, reações alérgicas (vermelhidão, inchaço, coceira), cansaço ou agitação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante de alimentos.

Embora estudos demonstrem que o álcool não tem interação com o produto, deve-se evitar a ingestão de álcool durante o tratamento com Fiotan, pois o álcool piora os sintomas da depressão. Pode ocorrer interação de Fiotan com outros medicamentos, resultando em alteração da eficácia dos mesmos, como por exemplo, anticoagulantes, anticoncepcionais e antiretrovirais. O uso concomitante com antidepressivos pode provocar o aparecimento de náusea, vômito, ansiedade, agitação e confusão. O uso concomitante com drogas que possuem ação fotossensibilizante pode tornar possível uma potencialização desta fotossensibilização.

Portanto, informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento com Fiotan.

Contra-indicações

Fiotan não deve ser utilizado por pessoas que tenham hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula ou em casos de hipersensibilidade da pele a luz solar e aos raios ultravioletas (fotossensibilidade). Fiotan não deve ser usado

por crianças com menos de 12 anos de idade, por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Contra-indicado o tratamento concomitante com ciclosporina, indinavir ou outros inibidores da protease utilizados contra a infecção por HIV.

Precauções

Durante o tratamento com Fiotan, deve-se evitar a exposição intensiva aos raios solares com a pele desprotegida, durante longos períodos de tempo.

Deve-se evitar o uso de Fiotan durante a gravidez e a amamentação. Após o uso de Fiotan, a capacidade de dirigir ou operar máquinas pesadas não foi alterada.

Informe ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos durante o tratamento com Fiotan.

Riscos da automedicação: NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Informações Técnicas

Características

Ainda não está completamente estabelecido quais são as substâncias, presentes no extrato completo de *Hypericum perforatum*, que exercem a maior atividade terapêutica do produto. Recentes estudos demonstram que a hiperforina, juntamente com a hipericina são os possíveis componentes mais ativos do extrato (Müller W.E. Pharmacopsychiat. 31 (1998) S 16-21; Biber A. Pharmacopsychiat. 31 (1998) S 36-43).

Em razão da instabilidade química da hiperforina, seu conteúdo se reduz drasticamente se a planta não for processada adequadamente, sendo a hiperforina também instável nas preparações farmacêuticas (Dimpfel W. Pharmacopsychiat. 31 (1998) S 30-35). O extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum*, através de processos adequados de coleta, seleção, secagem e extração, mantém quantidades padronizadas de hipericina total (até 0,3%) e hiperforina (mínimo de 3%). Adicionalmente, através de um processo específico e único de estabilização, mantém estáveis as concentrações de hiperforina, dentro dos limites adequados à eficácia terapêutica do produto, fato que o caracteriza e o diferencia como o extrato padronizado LI 160 S (Erdelmeier C.A.J. Pharmacopsychiat. 31 (1998) S 2-6).

O extrato padronizado LI 160 S de *Hypericum perforatum*, presente em Fiotan, inibe a recaptação sináptica dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina, como observado em preparações típicas de cérebros de ratos e camundongos. Adicionalmente, tem-se demonstrado o fenômeno de down-regulation dos receptores de serotonina.

O extrato padronizado LI 160 S de *Hypericum perforatum* foi testado em vários modelos comportamentais de ratos e de camundongos, durante os quais foram observados efeitos típicos, similares ao efeito antagonista da reserpina, como diminuição da duração da anestesia e do tempo de imobilização.

De acordo com dados farmacológicos, o extrato padronizado de LI 160 S de *Hypericum perforatum* pode ser classificado como um "antidepressivo atípico". O mecanismo de ação pode ser atribuído à inibição da recaptação neuronal de serotonina e ao fenômeno de down-regulation dos receptores de serotonina.

Em diferentes experimentos realizados em animais, as preparações de *Hypericum perforatum* produziram, após a administração oral em camundongos, aumento da atividade exploratória e do ímpeto, diminuição do comportamento agressivo de animais deixados em isolamento e antagonismo da hipotermia induzida por reserpina.

Nos estudos para investigação do efeito sobre a duração da narcose, a prolongação bem como a redução do tempo de sono foram observadas. Nos ratos, a administração oral de *Hypericum perforatum* determinou um aumento de dopamina no hipotálamo e do metabólito da serotonina ácido 5-hidroxitriptol acetico.

Nas avaliações in vitro, demonstrou-se a inibição da recaptação sináptica de serotonina e noradrenalina bem como a liberação de interleucina 6.

Propriedades toxicológicas

Foi testada a toxicidade aguda do extrato metanólico de *Hypericum perforatum*, bem como a toxicidade durante um período de 26 semanas em camundongos, ratos e cachorros.

A maior dose administrada foi de 5000 mg/kg. Os primeiros sinais de intolerância foram observados após a administração de 900 mg/kg por dia. A DL₅₀ foi acima da dose máxima. Não se observou nenhuma evidência de toxicidade na reprodução ou mutagenicidade com os estudos realizados.

A descrição dos efeitos fototóxicos está baseada em observações realizadas em animais que vivem em pastos (carneiros, gado e cavalos). Exames específicos sobre fotossensibilização causada por *Hypericum perforatum* têm sido realizados em bezerros, nos quais administraram-se *Hypericum perforatum* seco e triturado através de sonda em doses de 1g, 3g, e 5g/kg de peso corporal. Sem a exposição à luz solar, nenhum animal demonstrou sintomas. Com a exposição à luz solar, ocorreu fenômeno fototóxico a partir da dose de 3 g/kg de peso corporal; relacionando-se a dose administrada com a dose terapêutica diária em humanos, a dose fototóxica é de 30 a 50 vezes maior.

Propriedades farmacocinéticas

Em voluntários sadios, a administração oral de 300 mg e 900 mg do extrato metanólico de *Hypericum perforatum* (igual a 250 mcg de hipericina e 526 mcg de pseudo-hipericina por 300 mg de extrato) resultou em níveis plasmáticos máximos de 1,5 e 7,5 ng/ml para hipericina e 2,7 e 11,7 ng/ml de pseudo-hipericina, respectivamente. O t_{max} foi de 5,2 e 4,1 h para hipericina e 2,7 e 3 h para pseudo-hipericina, respectivamente. A meia-vida de eliminação da hipericina foi de aproximadamente 24 h e para pseudo-hipericina em torno de 16 - 20 horas.

Após a administração repetida de doses de 300 mg 3 vezes ao dia por 14 dias, o estado de equilíbrio foi atingido dentro de 4 dias. Durante o estado de equilíbrio têm sido relatados níveis plasmáticos máximos de 8,5 ng/ml e 5,8 ng/ml para hipericina e pseudo-hipericina, respectivamente e níveis basais de 5,3 ng/ml para hipericina e 3,7 ng/ml para pseudo-hipericina.

A meia-vida de eliminação foi de 28 h para hipericina e 23,5 h para pseudo-hipericina.

Segundo Biber e colaboradores (Biber A. Pharmacopsychiat. 31 (1998) 36-43) os parâmetros farmacocinéticos da hiperforina, observados após a administração de 300 e 900 mg do extrato de *Hypericum perforatum* contendo 5% de hiperforina, foram respectivamente: concentrações plasmáticas máximas de hiperforina de 153,15 ng/ml e 300 ng/ml; tempo máximo para atingir a concentração máxima de 3,5 e 2,9 horas; meia-vida de eliminação de 3 e 7,2 horas; clearance total de 199,3 e 266 ml/min. Apesar de seu comportamento farmacocinético não foi observado acúmulo dos componentes ativos após a administração de 900 mg do extrato, uma vez ao dia, por 8 dias.

Indicações

Fiotan está indicado para o tratamento de episódios depressivos leves ou moderados.

Contra-indicações

Não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou com fotossensibilidade cutânea conhecida.

Contra-indicado o tratamento concomitante com ciclosporina, indinavir ou outros inibidores da protease utilizados contra a infecção por HIV.

O produto não deve ser utilizado por crianças com idade abaixo de 12 anos, pela falta de estudos disponíveis nesta faixa etária. Como não existe experiência suficiente, Fiotan não deve ser administrado durante a gravidez e a lactação.

Precauções

Durante o tratamento com Fiotan, deve-se evitar a exposição intensa ao sol, sem proteção, por longos períodos de tempo. Esta recomendação normalmente é válida para a ingestão de *Hypericum perforatum* sob qualquer forma farmacêutica, embora não haja relato deste tipo de reação com Fiotan.

O uso de Fiotan não altera a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Reações adversas

Em função da hipersensibilidade cutânea à luz (fotossensibilização), principalmente em indivíduos com pele sensível, o uso do extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum* pode causar reações do tipo queimaduras solares nas partes que sejam intensamente expostas à luz solar ou aos raios ultravioletas.

Em casos raros podem ocorrer problemas gastrointestinais, reações alérgicas cutâneas (como por exemplo vermelhidão, inchaço, coceira), cansaço ou agitação.

Interações medicamentosas

Em casos isolados, foram observadas interações medicamentosas, podendo levar a uma redução na eficácia das seguintes drogas: Anticoagulantes cumarínicos (por ex. femprocumona, varfarina), ciclosporina, digoxina, indinavir e outros inibidores da protease utilizados no tratamento contra HIV, midazolam, nortriptilina, amitriptilina e teofilina.

Em pacientes sob tratamento com anticoagulantes cumarínicos, recomenda-se a monitoração do tempo de protrombina no início do tratamento com extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum*; isto também se aplica para a descontinuação da terapia. Em pacientes sob tratamento com ciclosporina, recomenda-se monitoração dos valores de ciclosporina no início e após descontinuação do tratamento com extrato LI 160 S de *Hypericum perforatum*.

Embora estudos realizados em voluntários sadios não tenham demonstrado nenhuma interação com o álcool, recomenda-se evitar a ingestão de álcool durante o tratamento com Fiotan, pois o álcool piora os sintomas depressivos.

Em casos isolados, foi observada relação temporal entre sangramento intermenstrual e ingestão de contraceptivos orais concomitante ao uso de Fiotan. Não deve ser excluída a possibilidade de redução da eficácia de contraceptivos orais durante o uso concomitante ao extrato de *Hypericum perforatum*, embora não existam, até o momento, estudos específicos sobre esse assunto. O índice de Pearl (índice de falha anticoncepcional para 100 mulheres/ano) para contraceptivos orais sem outros medicamentos de uso concomitante é de 0,2 a 2,5, dependendo do uso do produto.

No uso concomitante com determinados antidepressivos (nefazodona, paroxetina, sertralina), em casos isolados, pode ocorrer exacerbação dos efeitos serotoninérgicos (como por ex. náusea, vômitos, ansiedade, agitação, confusão mental).

Recomenda-se evitar o uso simultâneo do extrato de *Hypericum perforatum* com outros medicamentos metabolizados através da via do citocromo P450.

O tratamento concomitante com outros medicamentos que possuem ação fotossensibilizante, torna teoricamente possível uma potencialização desta fotossensibilização, no entanto, até o momento não houve relato de nenhum caso.

Informar ao médico sempre que estiver sendo feito uso de Fiotan concomitante com outras drogas.

Posologia

Salvo critério médico diferente, recomenda-se a administração em adultos e crianças acima de 12 anos de 1 comprimido, 2 ou 3 vezes ao dia (doses de 600 a 900 mg/dia). Os comprimidos devem ser deglutidos, sem mastigar, antes das refeições, com um pouco de líquido.

Superdose

Não existem relatos, até o momento, de superdoses com o uso de Fiotan.

Nos casos de superdoses, em função de um possível aumento de sensibilidade aos raios solares, a pele deve ser imediatamente protegida da luz solar e de outras radiações, pelo período de uma a duas semanas. As possíveis reações de fotossensibilidade cutânea devem ser tratadas sintomaticamente. Os efeitos adversos descritos como possíveis, poderão ser mais pronunciados no caso de superdose.

Pacientes idosos

Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do produto por pacientes idosos.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M5 - 1.0639.0196

Farmacêutico Responsável:

Dr. Remaldo Sinnemann - CRF-SP nº 8254

Nº do lote, data da fabricação e

data da validade: vide cartucho.

Fórmula original de

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.

Alemanha

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

SAC 0800-7710345

www.altanapharma.com.br

Fabricado e distribuído por

ALTANA Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaquariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

F100W0301-03A - versão 12.07.02

Cód.Laetus: 113

SANGAR
2002

Cód.: 1030252

150x210 mm



ALTANA Pharma Ltda. é o novo nome da Byk Química e Farmacêutica Ltda.

(210 x 135 mm)



HIPEREX[®]
Hypericum perforatum
Medicamento fitoterápico

FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos - Cartucho contendo 50 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Extrato padronizado de *Hypericum perforatum*..... 300 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, polivinilpirrolidona, talco, croscarmellose sódica, hidróxido de alumínio, polietilenoglicol 6000, eudragit, dióxido de titânio, corante laca verde.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: *Hypericum perforatum* Linné.

Família: *Hypericoideae guttiferæ*.

Parte da planta: folhas e flores.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O produto atua como antidepressivo, em casos de distúrbios psíquicos.

O início da ação mais efetiva do produto ocorre em cerca de 14 dias. É aconselhado o tratamento por, pelo menos, 4 a 6 semanas.

Conservar o produto em local fresco (temperatura entre 8°C e 15°C) e protegido da umidade.

Desde de que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade do produto é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Hiperex[®] não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses, e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem conhecimento de seu médico.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como irritações gastrointestinais, reações alérgicas, cansaço e agitação. É possível a ocorrência de fotossensibilização (sensibilidade aumentada da pele à luz solar), particularmente em pessoas com a pele clara; portanto, no período de uso deste medicamento, o paciente sensível à luz deve

se proteger da irradiação solar direta prolongada.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

O produto é contra-indicado a pacientes com sensibilidade ao *Hypericum perforatum* elou a quaisquer dos componentes da formulação.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características

Hypericum perforatum Linné é uma planta herbácea perene, pertencente a família das *Hypericoideae guttiferæ* e largamente distribuída na Europa, Ásia, norte da África e aclimatada nos Estados Unidos. Na Europa, é comum encontrar o *Hypericum perforatum* na beira das estradas, valas e bosques.

Hypericum perforatum foi usado largamente na medicina popular em vários países da Europa, no tratamento de inflamações nos brônquios e infecções do trato genito-urinário, agente cicatrizante no tratamento de feridas, traumas, queimaduras. Atualmente a planta não é muito usada para estes propósitos e sim largamente utilizada para o tratamento da depressão.

O *Hypericum perforatum* é vulgarmente conhecido como Erva de São João. O extrato oleoso das partes aéreas da planta na florescência, exposto a luz solar por pelo menos várias semanas, apresenta ação antiinflamatória e cicatrizante.

Hypericum perforatum está incluído na Farmacopéia Alemã e em várias outras farmacopéias.

Este produto contém o extrato seco padronizado da parte aérea do *Hypericum perforatum* colhida no momento da florescência. A padronização do extrato garante a qualidade constante deste medicamento fitoterápico.

Botânica

A planta é pequena, verde e completamente lisa. O caule é ereto, apresentando um comprimento de 30 a 100 cm e com ramificações na parte superior. As folhas são ovaladas, ou elípticas ou ovaladas-alongadas com 0,7 a 3 cm de comprimento e 0,3 a 1,5 cm de largura, ou largamente elíptica sem pedúnculo e simples. As flores são numerosas, hermafroditas e amarelas, variando de 7 a 11 cm de comprimento e 5 a 11 cm de largura que se juntam formando cachos. As brácteas são lanceoladas e o cálix é profundamente cortado, 5 mm de comprimento e cerca de 2 a 3 vezes mais curto do que a corola. As sépalas são lanceoladas ou estreitamente lanceoladas, 1 mm de comprimento ao longo do ovário. As pétalas são oblongas ou oblongas-elípticas, inequilaterais, 1,2 a 1,5 cm de comprimento, 0,5 a 0,6 cm de largura contendo linhas finas ou numerosos pontos glandulares pretos ou não. O ovário é ovóide, apresentando 3 a 5 mm de comprimento e o fruto tem forma de cápsula. A semente é cilíndrica, de cor marrom com 1 mm de comprimento.

A parte utilizada para fins medicinais são as flores e folhas. A colheita deve ser feita antes do florescimento da planta. Após a colheita, a planta deve ser imediatamente seca para evitar a degradação de seus princípios ativos.

Química

Dos princípios ativos isolados da planta, os mais importantes são a hipericina, pseudo-hipericina, hiperforina, amentoflavonóide, biapigenina e xantonas. Também estão presentes flavonóides, tais como a rutina, hiperosídeos e óleos essenciais.

Outros componentes de importância biológica isolada de diferentes partes da planta são a hiperforina, hiperisina, adhiperforina e 1, 3, 6, 7 tetrahidroxi-xantona dotados de atividade antimicrobiana.

O extrato de *Hypericum perforatum* usado na terapêutica atualmente é preparado extraindo as partes aéreas da planta previamente secas com uma mistura de etanol/água e padronizadas em hipericina na proporção de 7:1, ou seja, 7 partes do *Hypericum* seco rendem 1 parte do extrato.

Farmacodinâmica

Ainda existem muitas dúvidas sobre a composição, farmacologia e mecanismo de ação antidepressiva. A hipótese mais aceita é de que essa ação é devida a presença da hipericina ou de compostos derivados da hipericina.

O mecanismo de ação está relacionado com a inibição da MAO e/ou COMT; enzimas responsáveis pelo catabolismo de aminas biológicas entre elas, a serotonina, noradrenalina, adrenalina, dopamina. A hipericina é considerada um inibidor da MAO, dos tipos A e B, entretanto estudos demonstram que usando somente hipericina pura a ação terapêutica de antidepressão não é relevante.

Outros estudos confirmam a ação inibitória da MAO, das substâncias do grupo de flavonóides e xantonas junto da hipericina pertencentes ao extrato.

Após 6 semanas de tratamento, o EEG feito antes e após a medicação mostra uma diminuição do efeito de ondas alfa e aumento de ondas teta e beta.

O mecanismo de ação sugerido para o *Hypericum* é semelhante ao dos antidepressivos tricíclicos. Não obstante a grande vantagem é a ausência de efeitos colaterais comuns nos antidepressivos tricíclicos, principalmente os efeitos anticolinérgicos.

Outro mecanismo de ação potencial é a modulação dos mediadores da inflamação e a modulação da expressão dos receptores da serotonina sob estimulação *in vitro* e *in vivo*.

Farmacocinética

Os níveis máximos plasmáticos são de 1,5; 4,1; 14,2 ng/ml e 2,7 , 11,7 e 30,6 ng/ml de hipericina e pseudohipericina, respectivamente, após três doses diárias.

O tempo de meia-vida de eliminação da hipericina é de 24,8 a 26,5 horas e varia para a pseudohipericina de 16 a 30 horas. Com uma dose diária de 900 mg de extrato padronizado/dia o estado de equilíbrio é alcançado em 4 dias. O pico plasmático máximo para a hipericina é de 8,5 ng/ml para a hipericina e 5,8 ng/ml para a pseudohipericina.

Embora a pseudohipericina apresente uma maior concentração no extrato do que a hipericina, os níveis plasmáticos de pseudohipericina são menores do que a hipericina.

Não se conhece muito sobre a metabolização da pseudohipericina e hipericina. As suas estruturas químicas sugerem que ocorra glucoronidação hepática, com subsequente excreção biliar. A eliminação dessas substâncias é lenta.

INDICAÇÕES

Quadros de distúrbios psicovegetativos (distúrbios psíquicos com efeitos sobre o estado físico), estados depressivos, medo e/ou agitação nervosa (ansiedade).

CONTRA-INDICAÇÕES

O PRODUTO É CONTRA-INDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO *HYPERICUM PERFORATUM* E/OU A QUAISQUER DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO. HIPEREX® É CONTRA-INDICADO À PACIENTES DURANTE A GRAVIDEZ E/OU LACTAÇÃO.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

UMA VEZ QUE ATÉ O PRESENTE MOMENTO NÃO FOI COMPROVADA A SEGURANÇA DO *HYPERICUM PERFORATUM* EM MULHERES GRÁVIDAS OU QUE AMAMENTAM, ESTE PRODUTO NÃO DEVERÁ SER UTILIZADO POR GESTANTES E LACTANTES.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AS DROGAS RELACIONADAS À SEGUIR, CAUSAM INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, COM O USO CONCOMITANTE COM O *HYPERICUM PERFORATUM*:

DROGA	EFEITOS DA INTERAÇÃO HYPERICUM + DROGA
Indinavir	Redução dos níveis sanguíneos da droga com possível perda da supressão do HIV.
Varfarina	Redução do efeito anticoagulante da droga e necessidade de aumento da dose de Varfarina.
Ciclosporina	Redução dos níveis sanguíneos da droga com risco de rejeição do transplante.
Contraceptivos orais	Redução dos níveis sanguíneos da droga com risco de gravidez não intencional.
Anticonvulsivantes (Carbamazepina; Fenobarbital; Fenitoina)	Redução dos níveis sanguíneos da droga com risco de ataques convulsivos.
Digoxina	Redução dos níveis sanguíneos da droga com risco para a perda do controle do ritmo cardíaco.
Teofilina	Redução dos níveis sanguíneos da droga com perda do controle da asma.

REAÇÕES ADVERSAS

É POSSÍVEL A OCORRÊNCIA DE FOTOSSENSIBILIZAÇÃO (SENSIBILIDADE AUMENTADA DA PELE À LUZ SOLAR), PARTICULARMENTE EM PESSOAS COM A PELE CLARA. OS EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES FORAM IRRITAÇÕES GASTRINTESTINAIS (0,55%), REAÇÕES ALÉRGICAS (0,52%), CANSAÇO (0,40%) E AGITAÇÃO (0,26%).

POSOLOGIA

A dose recomendada é de 1 comprimido 3 vezes ao dia, preferencialmente às refeições, sem mastigar, ou a critério médico.

PACIENTES IDOSOS

O produto pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade desde que observadas as precauções comuns ao medicamento.

Atenção: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

M.S. 1.0043.0674

Farm. Resp.: Dr. Jairo de A. Utimi - CRF-SP nº 20.500



EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
e-mail: euroatende@eurofarma.com.br
CNPJ 61.190.096/0001-92 - Indústria Brasileira



200.02.3.01811-2E

HIPERICIN

Herbartum

Hypericum perforatum L., Hypericaceae

Leia com atenção antes de usar o produto
MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL

APRESENTAÇÕES: Embalagem com 1 blíster contendo 15 cápsulas,
Embalagem com 2 blísters contendo 15 cápsulas cada.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO: Cada cápsula contém:

Extrato seco de *Hypericum perforatum* L., Hypericaceae, partes aéreas (Hipérico) 300mg

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

O extrato seco está padronizado em 0,3% de hipericina.

Cada cápsula contém 0,9mg de hipericina.

NOMENCLATURA BOTÂNICA OFICIAL

Hypericum perforatum L., Hypericaceae.

PARTE UTILIZADA DA PLANTA

Partes aéreas.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

HIPERICIN é um fitoterápico que contém, em sua composição, o extrato seco de *Hypericum perforatum* (Hipérico) padronizado em hipericina. O *Hypericum perforatum* é uma planta reconhecida por suas propriedades terapêuticas antidepressivas, sendo indicado para o tratamento de depressão leve a moderada.

Este medicamento deve ser guardado ao abrigo da luz, do calor e da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Não tome medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso à sua saúde.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento deve ser utilizado sob prescrição e controle médico.

Se uma resposta ao tratamento não for aparente após 4 (quatro) a 6 (seis) semanas de administração de hipérico, deve-se descontinuar a medicação e procurar orientação médica. Por outro lado, como ocorre com outros medicamentos antidepressivos, um efeito antidepressivo não deve ser esperado antes de 10 (dez) a 14 (quatorze) dias de tratamento.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. A administração de hipérico pode ocasionar coceira e erupção na pele. A hipericina pode produzir localmente fenômenos de fotossensibilização, especialmente em indivíduos de pele clara e sensível, em caso de contato com a pele úmida e exposições às radiações solares, originando vermelhidão na pele, queimaduras e feridas. Houve um caso em que uma fototoxicidade significativa ocorreu em pessoas infectadas por HIV que administraram 0,25mg de hipericina oral, diariamente. Em um outro caso, um paciente que utilizou hipérico apresentou comprometimento passageiro dos nervos periféricos, após exposição solar.

Podem ocorrer constipação, distúrbios gastrintestinais, boca seca, dores gastrintestinais ou de estômago, diarreia e anorexia. Em alguns casos, houve relatos de dores de cabeça, cansaço, fadiga e impaciência.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

de Gabarito

Este fitoterápico é incompatível com alimentos e plantas que contêm tiramina.

Os ácidos tanínicos presentes no hipérico podem inibir a absorção de ferro.

A administração de hipérico pode causar interação medicamentosa com ciclosporina, contraceptivos orais, teofilina, digoxina, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), barbitúricos, inibidores da monoamino oxidase (tranilcipromina, fenelzina), varfarina, aminas beta-simpatomiméticas (*Ephedra spp.* ou pseudoefedrina), drogas fotossensibilizantes (tetraciclina, sulfonamidas, tiazidas, quinolonas, piroxicam), SSRI - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina ou citalopram), narcóticos, reserpina, nefazadina, inibidores da protease utilizados no tratamento da AIDS (mais comumente o indinavir), inibidores nonucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) e outras drogas que são metabolizadas pelo sistema citocromo P₄₅₀.

Este fitoterápico é contra-indicado em casos de depressão endógena.

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

Não ingerir doses maiores do que as recomendadas.

Este fitoterápico não deve ser utilizado durante a lactação sem orientação médica.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez, devido ao seu efeito emenagogo e abortífero (empírico), e sua ação estimulante uterina.

NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

HIPERICIN é constituído pelo extrato seco de *Hypericum perforatum* padronizado em hipericina. As naftodiantronas, principalmente hipericinas, são consideradas os princípios ativos do hipérico, apresentando ação antidepressiva, sedativa e ansiolítica. Muitos estudos têm sido realizados com este fitoterápico, entretanto, seu efeito terapêutico ainda não está totalmente esclarecido. A atividade do hipérico pode ser atribuída pela combinação de vários mecanismos, sendo que cada um deles é bastante fraco isoladamente, quando comparados ao efeito total da droga.

A hipericina e outros componentes (particularmente os flavonóides) inibem a recaptação de vários neurotransmissores, incluindo a serotonina. Como resultado desta inibição, há um aumento da transmissão de impulsos nervosos no cérebro que mantém o equilíbrio emocional e do humor. O hipérico parece melhorar o sinal produzido pela serotonina, após sua ligação nos receptores das células cerebrais.

Atribui-se ao hipérico um fraco efeito da inibição da monoamino oxidase. A hipericina potencializa a ligação do GABA_A aos receptores benzodiazepínicos e a um receptor serotoninérgico (5-HT₁). Demonstrou-se, em experimentos *in vitro*, que a hipericina inibe a enzima dopamina-β-hidroxilase. A ação antidepressiva do hipérico também é atribuída à melatonina, a qual está relacionada, de várias formas, ao ritmo circadiano e a regulação fisiológica do organismo.

Propriedades Farmacocinéticas:

A absorção e a administração oral de C-hipericina marcada radioativamente foi estudada em ratos. Demonstrou-se que, 6 horas após a aplicação, 80% de hipericina foram absorvidas. Os parâmetros para a hipericina são: hipericina t_{max} 4-6 horas, c_{max} 1,5-14,2 ng/ml, tempo de meia vida no plasma 24,8-26,5 horas.

INDICAÇÃO

Tratamento de depressão leve a moderada.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez, devido ao seu efeito emenagogo e abortífero (empírico), e sua ação estimulante uterina.
Depressão endógena.

...do ingerir doses maiores do que as recomendadas.

O produto não deve ser utilizado durante a lactação sem orientação médica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O hipérico é incompatível com alimentos e plantas que contêm tiramina. Esta associação poderia conduzir à hipertensão.

Os ácidos tanínicos, presentes no hipérico, podem inibir a absorção de ferro.

A administração simultânea de hipérico e indinavir, um inibidor da protease utilizado no tratamento da infecção por HIV, origina significativa interação medicamentosa, com possível perda da atividade de supressão do HIV pelo indinavir ou desenvolvimento de resistência do vírus, visto que o hipérico conduz à diminuição plasmática de indinavir, provavelmente devido a uma indução na via metabólica do citocromo P₄₅₀. Supõe-se que o hipérico possa diminuir as concentrações sanguíneas de todos os inibidores da protease utilizados no tratamento da AIDS e, possivelmente, outras drogas que são metabolizadas pelo sistema citocromo P₄₅₀, incluindo inibidores nonucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs).

Pode ocorrer uma diminuição da concentração sérica da ciclosporina, com a administração de hipérico. Foram relatados casos de rejeição celular em pacientes de coração transplantado, devido à interação entre o hipérico e a ciclosporina. O sistema enzimático do citocromo P₄₅₀ é a principal via de metabolismo da ciclosporina.

O hipérico pode reduzir os níveis sanguíneos de contraceptivos orais, com risco de gravidez não intencional. Esta associação pode conduzir ao sangramento.

O hipérico também reduz os níveis sanguíneos de teofilina, digoxina, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), podendo conduzir, respectivamente, à perda do controle da asma, perda do controle do ritmo cardíaco, risco de ataques convulsivos.

A hipericina causa redução no tempo do sono induzido por barbituratos.

O hipérico possui fraca propriedade inibidora da monoamino oxidase (MAO), podendo potencializar o efeito de outras drogas inibidoras da MAO, como tranilcipromina, fenelzina. A interação com estas drogas pode aumentar, teoricamente, o risco de crises hipertensivas.

O hipérico pode reduzir o efeito anticoagulante da varfarina, com necessidade de aumento da dosagem. Evitar o uso concomitante de aminas beta-simpatomiméticas, como *Ephedra spp.* ou pseudoefedrina. Deve-se evitar, também, o uso concomitante de outras drogas fotossensibilizantes, como tetraciclina, sulfonamidas, tiazidas, quinolonas, piroxicam e outros.

A administração concomitante de hipérico e SSRI (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina ou citalopram, pode conduzir a uma potencialização do efeito e possível toxicidade chamada "síndrome da serotonina", caracterizada por sudorese, tremores, rubor facial, confusão mental e agitação. Um caso relatado sugeriu que a co-administração do hipérico com paroxetina resultou em síndrome clínica semelhante a intoxicação com sedativos e/ou hipnóticos. O hipérico, administrado concomitantemente à sertralina, resultou em vertigem, náuseas, vômitos, cefaléia, dor epigástrica, ansiedade, confusão mental e/ou sentimentos de impaciência e irritabilidade. A ciproheptadina foi utilizada para reverter os sintomas e, após a descontinuação da terapia da droga-fitoterápico, todos os sintomas desapareceram.

O extrato de hipérico prolonga significativamente a duração do sono induzido por narcóticos, e antagoniza o efeito da reserpina.

A administração simultânea de nefazadina e hipérico resultou em náusea, vômito e impaciência, após 3 (três) dias de terapia. Os sintomas melhoraram após a descontinuação de nefazadina e continuação do hipérico.

REAÇÕES ADVERSAS/EFEITOS COLATERAIS

Efeitos no Sistema Nervoso Central:

Dores de cabeça, cansaço, fadiga e impaciência foram relatados em alguns pacientes tratados com hipérico. Houve um caso de polineuropatia subaguda, após exposição solar, em um paciente que utilizou hipérico.

Efeitos gastrointestinais:

Constipação, distúrbios gastrointestinais, boca seca, dores gastrointestinais ou de estômago, diarreia e anorexia.

Efeitos dermatológicos:

Prurido e exantema. A hipericina pode produzir localmente fenômenos de fotossensibilização, especialmente em indivíduos de pele clara e sensível, em caso de contato com a pele úmida e exposições às radiações solares, originando eritemas, queimaduras e ulcerações. Uma fototoxicidade significativa ocorreu em pessoas infectadas por HIV que administraram 0,25mg de hipericina oral, diariamente.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir 1 (uma) cápsula 3 (três) vezes ao dia.

Se uma resposta ao tratamento não for aparente após 4 (quatro) a 6 (seis) semanas de administração de hipérico, deve-se descontinuar a medicação e procurar orientação médica. Por outro lado, como ocorre com outros medicamentos antidepressivos, um efeito antidepressivo não deve ser esperado antes de 10 (dez) a 14 (quatorze) dias de tratamento.

SUPERDOSAGEM

A maioria dos estudos referentes à fotossensibilização, ocasionada pelo hipérico, indica que este efeito está relacionado à administração de altas doses ou ao uso prolongado do fitoterápico. Testes realizados em animais demonstraram que a fotossensibilidade pode causar rachaduras, bolhas, lesões e inflamações da mucosa e membranas, semelhantes a queimaduras do sol.

Altas concentrações de hipérico *in vitro* foram mutagênicas às células do esperma e afetaram adversamente os oócitos. Estes dados sugeriram que o hipérico, administrado em altas concentrações, prejudica as células reprodutivas.

PACIENTES IDOSOS

Não existem recomendações específicas para o emprego do HIPERICIN em pacientes idosos.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Proteger da luz, do calor e da umidade.

Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Hiperil®

Hypericum perforatum L.



FOLLUM

Nomenclatura oficial botânica e parte utilizada da planta

Hypericum perforatum L. (Hypericaceae)

Parte utilizada: folhas e flores

Nome popular: Hipérico

Medicamento Fitoterápico Tradicional

USO ADULTO

APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa mole 300 mg: Embalagem contendo 30 cápsulas.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole contém:

Extrato seco de *Hypericum perforatum* (equivalente a 0,3% de hipericina) 300 mg
Excipientes: lecitina de soja, cera de abelha, gordura vegetal hidrogenada, óleo de soja refinado, gelatina farmacêutica, glicerina, água desmineralizada, metilparabeno, propilparabeno, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Hiperil® é um medicamento usado no alívio dos sintomas da depressão, dos sintomas psicovegetativos e agitação nervosa.

Conservar o produto em sua embalagem original, ao abrigo do calor excessivo, da luz direta e da umidade. Variações permitidas de 15 a 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO). Nenhum medicamento deve ser administrado após o término do seu prazo de validade.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não desaparecendo os sintomas procure novamente orientação médica.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer: irritações gastrointestinais, reações alérgicas, fadiga, agitação e aumento da sensibilidade à luz e aos raios ultravioletas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

O uso de bebidas alcóolicas não é recomendado durante o tratamento com Hiperil®.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

O uso deste medicamento é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao Hipérico ou a qualquer outro componente da formulação, e a pacientes com hipersensibilidade à luz solar ou aos raios ultravioletas.

O uso de Hiperil® não é recomendado a crianças, devido a falta de estudos realizados com o uso deste medicamento no tratamento da depressão nesses pacientes.

Hiperil® também não é recomendado durante a gravidez e lactação, pois até o momento não há dados publicados que comprovem a segurança do *Hypericum perforatum* em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS

Características Químicas: o extrato estandarizado de *Hypericum perforatum* contém substâncias ativas na concentração de 0,3% de hipericina. Contém também amentoflavona, biapigenina, xantonas, hiperforin e flavonóides como rutina, hiperoside e óleos essenciais.

Farmacodinâmica: o extrato padronizado de *Hypericum perforatum* têm sido largamente pesquisado por seus efeitos antidepressivos. A ação antidepressiva do *Hypericum*, até recentemente, era associada unicamente à presença da hipericina e da pseudohipericina, ambas naftodiantronas. Mas estudos mais recentes demonstram a importância de flavonóides e xantonas na ação preconizada. O mecanismo de ação pelo qual esses componentes atuam não foi totalmente elucidado. Alguns estudos demonstram ser através da inibição da enzima Monoaminoxidase (MAO). A hipericina é considerada um inibidor da MAO dos tipos A e B (essa apresenta estrutura semelhante à da toloxotona e da brofaromina, o que vem até certo ponto justificar a sua capacidade de inibição da MAO quando em concentrações plasmáticas superiores a 50 g/mL). Outros estudos têm evidenciado que sua atividade antidepressiva pode ser devido à capacidade da hipericina e pseudohipericina de inibir a recaptação de serotonina e noradrenalina a nível dos receptores pós-sinápticos centrais. Existe também estudos que relacionam a inibição da Interleucina 6 como auxiliar na atividade antidepressiva do Hipérico, bloqueando a estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais, diminuindo a secreção do cortisol, o qual desencadeia sintomas de quadro depressivo quando presente em quantidades excessivas.

Farmacocinética: **Absorção:** a hipericina, após administração oral de 300 mg de Hipérico, atinge níveis plasmáticos máximos dentro de 2 a 6 horas e pico plasmático máximo de 1,5 ng/mL. Já a pseudohipericina atinge níveis plasmáticos máximos dentro de 0,4 a 0,6 horas e pico plasmático máximo de 2,7 ng/mL. Doses repetidas de 900 mg ao dia (300 mg, três vezes ao dia) resultaram num estado de equilíbrio, alcançado entre 4 e 7 dias. **Metabolização:** a pseudohipericina e hipericina não apresentam um metabolismo completamente definido. O que se sugere, devido às suas estruturas químicas, é uma possível glucoronização hepática, com posterior excreção biliar, apresentando uma certa lentidão na eliminação dessas substâncias. **Eliminação:** a hipericina apresenta uma meia-vida de eliminação de 24,8 a 26,5 horas e a pseudohipericina uma meia-vida de eliminação entre 16,3 e 22,8 horas.

INDICAÇÕES

Hiperil® está indicado nos quadros de transtornos depressivos, distonias psicovegetativas, nervosismo e inquietação nervosa (ansiedade).

CONTRA-INDICAÇÕES

O uso de **Hiperil®** é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao Hiperico ou a qualquer outro componente da formulação, a pacientes com hipersensibilidade à luz solar ou aos raios ultravioletas e durante o período de gravidez e lactação, já que o *Hypericum perforatum* pode inibir a secreção de prolactina. Também não é recomendado a crianças devido a falta de estudos realizados com o uso deste medicamento nesses pacientes.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Evitar exposições ao sol ou aos raios ultravioletas, principalmente sem proteção, devido ao efeito fotossensibilizante do *Hypericum perforatum*. Evitar cabines e câmaras de bronzeamento artificial.

A terapia com o *Hypericum* pode ser imprópria para o tratamento de pacientes psicóticos e suicidas. Esses indivíduos devem ser encaminhados a tratamentos psiquiátricos.

Este medicamento apresenta potencial para auto-intoxicação e superdosagem em pacientes severamente deprimidos.

Os inibidores da MAO em geral podem provocar crise hipertensiva em pacientes com tireotoxicose ou feocromocitoma, embora estudos clínicos com *Hypericum perforatum* não tenham demonstrado esses efeitos.

Pacientes que fazem uso do *Hypericum* devem ser monitorados tanto para efeitos terapêuticos quanto para efeitos colaterais, principalmente se estiverem fazendo uso de inibidores da MAO. Alguns clínicos recomendam monitoramento periódico da pressão sanguínea.

Gravidez e lactação: uma vez que, até o momento, não se tem dados publicados que comprovem a segurança do *Hypericum perforatum* em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, este produto não deve ser utilizado por gestantes e lactentes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ciclosporinas, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa: devido a indução do citocromo P450 pelo *Hypericum perforatum*, ocorre prejuízo quanto aos efeitos terapêuticos desses medicamentos. **Antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina e inibidores da MAO:** podem causar Síndrome Serotoninérgica. **Alcool:** pode piorar a atividade depressiva, embora não exista estudos que comprovem esta interação. **Fármacos fotossensibilizantes (clorpromazina e tetraciclina):** podem elevar a fotossensibilidade.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Foram relatadas as seguintes reações adversas, provavelmente devido à hipericina: sintomas gastrointestinais: diarreia, náusea, vômitos e dores abdominais; reações alérgicas: rash cutâneo e prurido. Outros efeitos relatados incluem: fadiga, cansaço, agitação, constipação, tontura e boca seca. Reações de fotossensibilização tem sido relatadas em pessoas de pele clara, porém, em estudo recente de cultura em células de queratinócitos humanos, demonstrou-se que as doses terapêuticas usuais estão entre 30 e 50 vezes abaixo do nível de fototoxicidade. Nenhuma influência negativa tem sido relatada com relação ao desempenho geral dos pacientes, ou na habilidade de dirigir ou operar máquinas. **Alterações de exames laboratoriais:** não são conhecidas referências sobre alterações relevantes em exames laboratoriais após utilização adequada do *Hypericum perforatum*.

POSOLOGIA

Adultos: Tomar uma cápsula, 1 a 3 vezes ao dia ou a critério médico.

SUPERDOSAGEM

Estudos científicos concluíram que quadros mais leves de intoxicação só ocorrem com doses 30 vezes superior à média da dose terapêutica. Porém, caso ocorra a ingestão de doses excessivas, deve-se provocar o esvaziamento gástrico logo após o acidente. O tratamento na superdosagem consiste em tratamento sintomático, monitoramento de eritemas e não exposição à luz solar por 1 semana após a intoxicação.

PACIENTES IDOSOS

Estes pacientes não apresentaram divergências quanto às reações adversas e posologia em relação aos pacientes mais jovens. Portanto, não há necessidade de ajuste de dose para pacientes idosos com funções renal e hepática normais.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote, Data de fabricação e Prazo de validade: Vide cartucho.

Farm. Resp.: Dr. Henry C. Vartuli - CRF-GO nº 2.914
M.S. nº 1.0370.0311



FOLLIUM®

FOLLIUM®

Fabricado e distribuído por:
Laboratório Teuto Brasileiro Ltda.
VP 7D Módulo 11, Quadra 11 DAIA
CEP: 75133-600 - Anápolis - GO
CNPJ 17.159.229/0001-76
Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento
ao Consumidor: 0800 621 800
E-mail: sag@teuto.com.br

In se medicamento por pacientes idosos, conforme descrito no item Precauções e advertências.

Venda Sob Prescrição Médica.

AVENTIS PHARMA Ltda.

INTAL AEROSSOL (Aventis Pharma). Cromoglicato dissódico. Profilático na asma brônquica. Fr. com 15 g de sol.

INTAL NASAL 4% (Aventis Pharma). Cromoglicato dissódico. Rinite alérgica. Fr. de 13 ml de sol. nasal a 4%.

INTAL SOLUÇÃO PARA NEBULIZAÇÃO (Aventis Pharma). Cromoglicato dissódico. Profilático na asma brônquica. Cx. com 24 amp.

INTERFERON A1 FA 2B HUMANO RECOMBINANTE BIOSINTÉTICA (Biosintética) Cx. com 5 fr.-amp. com 1, 3, 5 e 10 milhões UI + diluente.

INTRACEF (Bergamo). Cefazidima. Antibiótico. Fr.-amp. de 1 e 2 g.

INFORMAÇÃO REVISADA

Intraglobin F

Imunoglobulina humana



Marcós - Pedrilson
produtos hospitalares Ltda.

Composição — Cada ml contém 50 mg de proteínas plasmáticas (95% imunoglobulinas) IgG1, 62%; IgG2, 34%; IgG3, 0,5%; IgG4, 3,5%; IgA, 2,5 mg; Glicose, 25 mg.

Indicações — Síndrome da imunodeficiência primária, púrpura trombocitopênica idiopática, doença auto-imune secundária à leucemia linfocítica crônica; Aids pediátrica, transplante de medula óssea, síndrome de Kawasaki.

Contra-indicações — Hipersensibilidade às imunoglobulinas homólogas, especialmente em casos raros de deficiência patológica de imunoglobulinas A.

Efeitos colaterais — Casos raros de queda de pressão arterial e choque. Em casos particulares, doses elevadas podem causar sintomas de meningite asséptica, reversíveis após a interrupção do tratamento. Em pacientes com disfunção renal prévia, pode acarretar insuficiência renal. Tal efeito é dose-dependente e reversível.

Posologia — Imunodeficiência primária e secundária (2-8 ml/kg); PTI (8 ml/kg); síndrome de Kawasaki (20-40 ml/kg). A infusão não deve exceder 30 gotas por minuto durante 10 minutos. Após, 40 gotas por minuto.

Apresentações — Ampolas com 5 ml, 10 ml e 20 ml. Frascos de 50 ml, 100 ml e 200 ml + equipo de infusão.

MARCÓS-PEDRILSON Produtos Hospitalares Ltda.

INTRON-A (Schering-Plough). Interferon alfa-2b recombinante. Tricloleucina, hepatite B. Fr.-amp. com 3, 5 e 10 milhões de UI + diluente.

INVEX (Sintofarma). Prednicarbate. Corticoide. Bism. com 10 e 20 g de creme; fr. com 15 ml de solução tópica.

INFORMAÇÃO REVISADA

Invirase®

Mesilato de saquinavir

Uso adulto

Composição — Mesilato de saquinavir.

Indicação — Infecção pelo HIV-1.

Contra-indicações — Hipersensibilidade ao medicamento. Não co-administrar com terfenadina, astemizol, cisaprida, rifampicina ou rifabutina. **Precauções:** Ao iniciar saquinavir, Fortovase® (Saquinavir) (cápsulas gelatinosas moles) é recomendado ao invés de Invirase® (Mesilato de saquinavir) devido à sua maior biodisponibilidade. Pacientes em uso de Invirase® (Mesilato de saquinavir) com carga viral abaixo do limite de quantificação, considerar uma mudança para Fortovase® (Saquinavir). Pacientes em uso de Invirase® (Mesilato de saquinavir) sem resposta adequada ao tratamento, a mudança para Fortovase® (Saquinavir) não é aconselhável. Observar glicemia; considerar a possibilidade de sangramento em hemofílicos. Cuidado

em pacientes com disfunção hepática ou renal severa. **Interações medicamentosas:** Utilizar com precaução com bloqueadores de canal de cálcio, dapsona, disopiramide, quinina, amiodarona, quinidina, warfarina, tacrolimus, ciclosporina, derivados do ergot, pimozida, carbamazepina, fentanil, alfentanil, alprazolam e triazolam pelo risco de elevar as concentrações plasmáticas dessas drogas. Evitar o uso com inibidores da HMG-CoA redutase sintvástica, lovastatina, atorvastatina e cerivastatina. Não deve ser co-administrado a rifampicina e rifabutina (reduzem a concentração de mesilato de saquinavir; assim como fenitoína, dexametasona, carbamazepina). **Cetoconazol:** Não foi necessário ajuste de dose. **Ritonavir:** Doses superiores a 400 mg, 2 vezes ao dia de ritonavir ou mesilato de saquinavir foram associadas a um aumento de eventos adversos. **Delavirdina:** Aumenta a ASC plasmática de mesilato de saquinavir. **Midazolam:** Via intravenosa, reduzir a dose em 50%. **Gravidez:** Considerar risco/benefício. **Lactação:** É contra-indicado.

Reações adversas — Diarréia, desconforto abdominal e náusea; confusão, ataxia e fraqueza; leucemia mieloblástica aguda; anemia hemolítica; tentativa de suicídio; síndrome de Stevens-Johnson; reações cutâneas; trombocitopenia e hemorragia intracraniana; exacerbação de doença hepática crônica, icterícia, ascite; febre; erupções cutâneas bolhosas e poliartrite; nefrolitíase; pancreatite; obstrução intestinal; hipertensão portal e vasoconstrição periférica. Sonolência, convulsões, reações alérgicas, hepatite e diabetes mellitus. Aumento da CPK, diminuição da glicemia, aumento da glicemia, aumento dos valores das transaminases e neutropenia.

Posologia — A dose é de 3 cápsulas de 200 mg, 3 x ao dia, tomadas até 2 horas após uma refeição completa. Não é necessário o ajuste de dose na disfunção hepática ou renal de intensidade leve a moderada.

Apresentação — Frascos com 270 cápsulas de 200 mg.

Informações detalhadas sobre o produto encontram-se disponíveis sob solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A. — Caixa Postal 1513 — CEP 01059-970.

Registro no M.S. 1.0100.0538.

Produtos ROCHE Químicos e Farmacêuticos S/A.

IODEKLIN (Klinger). Iodeto de potássio. Expectorante. Fr. com 100 ml de xarope.

IODEN (XAROPE DE IODETO DE POTÁSSIO) (Enita). Expectorante. Fr. com 150 ml com 100 mg/5 ml.

IODEPOL EXPECTORANTE (Aché). Iodeto de potássio, guaifenesina. Expectorante. Fr. com 120 ml.

IODERMOL (Herald's do Brasil). Iodo, ácidos salicílico e benzóico. Antimicótico. Fr. com 60 e 100 ml (tópico).

IODESIN (EMS). Cloridrato de oxomemazina, iodeto de potássio etc. Expectorante. Fr. com 120 ml.

IODETAL EXPECTORANTE (Sanval). Iodeto e sulfoguaicolato de potássio, balsamo-de-tolu, etc. Fr. com 120 ml de xarope.

IODETO DE POTÁSSIO (Ducto). Expectorante. Fr. com 100 ml de xarope.

IODETO DE POTÁSSIO (Neo-Química). Expectorante. Fr. com 100 ml de xarope com 200 mg/10 ml.

IODETO DE POTÁSSIO (Sanval). Iodeto de potássio etc. Expectorante. Fr. com 100 ml.

IODETO DE POTÁSSIO XAROPE (Leofarma). Iodeto de potássio, tinturas de beladona e lobélia, cloridrato de difenidramina. Expectorante. Vd. com 100 ml de xarope.

IODETO DE POTÁSSIO XAROPE (Teuto Brasileiro). Iodeto de potássio, tinturas de beladona e lobélia, etc. Tosse. Fr. com 100 ml de xarope.

IODEX (Novamed). Iodo. Revulsivo. Emb. com 28 g.

IODEX SALICILATO (Novamed). Iodo. Revulsivo. Emb. com 28 g.

ODO-SUMA (Iodo-Suma). Iodeto de potássio, extrato fluído de suma etc. Fr. com 150 ml de xarope.

IODOCAÍNE (Sedabel). Iodopovidona, cloridrato de lidocaína. Anti-séptico. Bism. com 20 e 50 g; potes com 100 e 400 g.

IOLIN N (Bibrás). Insulina NPH bovina e suína. Fr.-amp. de 10 ml com 100 UI.

IOLIN R (Bibrás). Insulina regular bovina e suína. Fr.-amp. de 10 ml com 100 UI.

IONAX SCRUB (Galdemar). Sab. cremoso abrasivo. Pele oleosa e com acne. Bism. com 60 g.

IONIL PLUS SHAMPOO (Biosintética). Ácido salicílico. Dermatite seborréica do couro cabeludo. Fr. com 120 ml.

IONIL RINSE (Biosintética). Creme condicionador. Fr. com 120 ml.

IONIL SHAMPOO (Biosintética). Ácido salicílico, clorato de benzalcônio, etc. Anticaspa. Fr. com 120 ml.

IONIL T-PLUS (Biosintética). Coaltar. Anticaspa. Fr. com 120 ml.

IOPAMIRON 200/300/370 (Schering do Brasil). Iopamidol. Meio de contraste radiológico não-iônico. Cx. com 1 amp. de 10 ml de Iopamiron 200; cx. com 1 amp. de 10 ou 20 ml ou 1 fr. de 50 ou 100 ml de Iopamiron 300 ou Iopamiron 370.

IOPIDINE 0,5% (Alcon). Cloridrato de apraclonidina. Glaucoma. Fr. de 5 ml.

IPECOL (Iodo-Suma). 2-G-diterbutil-naftaleno sulfonato de sódio, extrato fluído de ipecacuanha, benzoato de sódio etc. Antitussígeno, expectorante. Fr. com 100 ml de xarope (Adulto e Pediátrico); fr. com 45 ml (gt.).

INFORMAÇÃO REVISADA

Iperisan



marjan farma

Hypericum perforatum L.

Medicamento fitoterápico

Uso adulto

Forma farmacêutica e apresentações — Comprimidos revestidos: Caixas com 20, 30 e 60 comprimidos.

Composição — Cada comprimido revestido contém: Extrato seco de *Hypericum perforatum* L. 300 mg. Excipientes: Cellactose, explotab, estearato de magnésio, dióxido de silício, eudragit L30D, eudragit-L100, acetona, álcool isopropílico, talco, trietil citrato, tween 80, carbowax 6000, simeticone, corante L.A., dióxido de titânio e água destilada. Cada comprimido contendo 300 mg de extrato seco de *Hypericum perforatum* L. contém 0,3% de hipericina total.

Informações ao paciente — **Interações medicamentosas:** *Hypericum perforatum* poderá diminuir o efeito da ciclosporina ou anticoagulantes cumarínicos, digoxina, indinavir e possivelmente outros agentes anti-retrovirais, teofilina e anticoncepcionais orais. A utilização do *Hypericum perforatum* concomitantemente a antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e inibidores da IMAO poderá causar síndrome serotoninérgica. Não é recomendado utilizar *Hypericum perforatum* com drogas fotossensibilizantes como clorpromazina ou tetraciclina. Em estudos farmacológicos o extrato de *Hypericum perforatum* não demonstrou interação com o álcool, porém sabe-se que o álcool piora o quadro depressivo. Não foi avaliada a interação de *Hypericum perforatum* com alimentos ricos em tiramina. **Contra-indicações:** IPERISAN não deverá ser usado em pacientes com hipersensibilidade a seus componentes ou com hipersensibilidade à luz solar ou raios ultravioletas. Não existem dados disponíveis sobre o uso do *Hypericum perforatum* na gravidez e na lactação, porém sabe-se que o extrato de *Hypericum perforatum* poderá inibir a secreção de prolactina. Portanto, não se recomenda seu uso em mulheres grávidas e em mulheres que estejam amamentando. **Recomendações para os pacientes maiores de 65 anos:** IPERISAN é bem tolerado e não apresenta efeitos colaterais relevantes, inclusive quando administrado para idosos, possuindo também a vantagem de não causar sedação. **Precauções:** Deverá ser evitada a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas, principalmente sem proteção, devido ao efeito fotossensibilizante do *Hypericum perforatum*. Considerações farmacológicas de natureza teórica indicam que os IMAOs em geral podem precipitar crise hipertensiva em pacientes com tireotoxicose ou feocromocitoma, embora os estudos clínicos com *Hypericum perforatum* não tenham demonstrado estes efeitos. Não deverá ser usado na gravidez, amamentação e em crianças.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informações técnicas — O extrato é obtido a partir das partes aéreas no período da floração. O extrato estandarizado de *Hypericum perforatum* contém substâncias ativas na concentração de 0,3% de hipericina e pseudo-hipericina. Contém também armentoflavona, biapigenina, xantonas, hiperforin e flavonóides como a rutina, hiperoside e óleos essenciais. **Farmacocinética:** As concentrações mais altas de hipericina (4-5 ng/ml) ocorrem 2,5 h após a administração oral de IPERISAN, com uma meia-vida de aproximadamente 6 h. O complexo de substâncias ativas de IPERISAN é liberado e reabsorvido rapidamente e atinge um nível eficaz no organismo com a administração de 3 compri-

524

DEF 2001/02

BULÁRIO

midos ao dia, sendo que o equilíbrio hemotecidual ocorrerá após 4 dias da administração. **Mecanismo de ação:** Suzuki *et al.* realizaram um estudo em que foi demonstrado a hipericina, ingrediente do extrato de *Hypericum perforatum*, como sendo inibidor da MAO tipos A e B. As frações de hipericina usadas neste experimento continham pelo menos 20% de outros ingredientes como as flavonas. Estudos de Demisch *et al.* e Sparenberg *et al.* confirmaram o antagonismo da MAO como consequência da ação das flavonas e xantonas do extrato de *Hypericum perforatum*. Blatt *et al.* investigaram a atividade na MAO de 6 frações do extrato de *Hypericum perforatum* e 3 de constituintes puros. A inibição da MAO-A pôde ser demonstrada com o extrato total e todas as frações apenas na concentração de 10^{-4} M. A concentração de 10^{-4} M, uma fração rica em flavonóides mostrou uma inibição de 39% e todas as outras frações apresentaram inibição inferior a 25%. Usando-se hipericina pura nenhum efeito inibidor pôde ser mostrado *in vitro* e *ex vivo*. Os autores concluíram que a atividade antidepressiva não pôde ser explicada em termos de inibição da MAO. Thiede *et al.* estudaram *in vitro* a influência da hipericina, extrato total e frações de *Hypericum perforatum* na atividade da MAO e da COMT. Uma inibição da MAO pôde ser demonstrada nas seguintes concentrações: hipericina a 10^{-3} M, extrato total a 10^{-4} M e uma fração do extrato a 10^{-5} M. A inibição da COMT foi demonstrada com extrato de *Hypericum perforatum* a 10^{-4} M e uma fração do extrato a 10^{-5} M. A inibição da COMT foi demonstrada com extrato de *Hypericum perforatum* a 10^{-4} M e com 2 frações do extrato a 10^{-4} M. A fração de inibição da MAO continha hipericinas e flavonas. A fração que provocou a inibição da COMT continha flavonas e xantonas. As concentrações inibitórias não foram suficientes para explicar o efeito antidepressivo do *Hypericum perforatum*, particularmente com relação à inibição da MAO. Um outro possível mecanismo de ação foi considerado por Thiede. *Hypericum perforatum* parece modular a produção das citoquinas. Uma supressão da liberação da interleucina-6 foi encontrada no sangue de pacientes depressivos tratados com extrato de *Hypericum perforatum*. Este aspecto pode ser de relevância com relação à função da interleucina-6 sobre a modulação da liberação do cortisol e o estado de depressão. O extrato também parece modular a expressão dos receptores de serotonina em experimentos *in vitro* e *ex vivo* como mostrado por Müller e Rossol. A análise quantitativa do EEG constitui um método para avaliar o mecanismo de ação das substâncias ativas do sistema nervoso central e compará-las a outras. Após 6 semanas de tratamento, o EEG feito antes e após a medicação mostra uma diminuição no espectro de ondas alfa e um aumento de ondas teta e beta. Tal efeito é típico dos antidepressivos como a imipramina.

Indicações — Auxiliar no tratamento dos estados depressivos leves e moderados e distúrbios psicovegetativos. **a. Alívio dos sintomas vegetativos associados à depressão:** Os pacientes sofrendo de depressão particularmente apresentam distúrbios somáticos e sintomas como: problemas de sono, exaustão, fadiga, dores musculares e cefaléia. Ocorre melhora dos sintomas anteriormente relacionados com o uso de IPERISAN. Embora não possua efeito sedativo, a melhora nos casos de problemas relacionados ao sono é devido à ação do produto sobre a fadiga e exaustão. **b. Alívio da depressão propriamente dita:** Existem diversos estudos mostrando uma melhora importante do score de Hamilton com o uso de IPERISAN por pelo menos 4 semanas. **c. Melhora da atenção e concentração:** Em pacientes deprimidos o poder para se concentrar, entender e lembrar de algo lido ou ouvido é afetado de uma maneira às vezes intensa. O poder de pensamento de tais pacientes está rebaixado e o poder de concentração, decisão e memória estão prejudicados. Estudos mostram que a concentração dos pacientes melhora após 4 semanas de tratamento com IPERISAN, devido à sua ação antidepressiva. Além disso, medindo-se os potenciais evocados dos pacientes tratados com IPERISAN, há uma redução do período de latência, comparado ao início do tratamento. Portanto, o processamento do estímulo no córtex se torna acelerado, melhorando as funções cognitivas.

Contra-indicações — Pacientes com hipersensibilidade aos componentes do produto ou com fotossensibilidade excessiva à luz solar ou aos raios ultravioleta. Não existem dados disponíveis a respeito do uso do *Hypericum perforatum* durante a gravidez e a lactação, porém sabe-se que o extrato de *Hypericum perforatum* poderá inibir a secreção de prolactina. Não se recomenda seu uso na gestação, lactação e em crianças.

Interações medicamentosas — Existe interação do *Hypericum perforatum* com ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros agentes inibidores da protease e transcriptase reversa, prejudicando o efeito destes. Isto ocorre devido à indução pelo *Hypericum perforatum* da via metabólica envolvendo o citocromo P450. A utilização do *Hypericum perforatum* concomitantemente a antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e inibidores da IMAO poderá causar síndrome serotoninérgica. Não é recomendado utilizar *Hypericum perforatum* com drogas fotossensibilizantes como clorpromazina ou tetraciclina. Em estudos farmacológicos o extrato do *Hypericum perforatum* não demonstrou interação com o álcool, porém sabe-se que o álcool pode piorar o quadro depressivo. Não foi avaliada a interação do *Hypericum perforatum* com alimentos ricos em tiramina.

Precauções — Deve-se evitar a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas, principalmente sem proteção, devido ao efeito de fotossensibilizante do *Hypericum perforatum*. Os pacientes tratados com IPERISAN não têm seu reflexo afetado, o que se torna uma grande vantagem de seu uso. Considerações farmacológicas de natureza teórica indicam que os IMAOs em geral podem precipitar crise hipertensiva em pacientes com tireotoxicose ou feocromocitoma embora os estudos clínicos com *Hypericum perforatum* não tenham demonstrado estes efeitos.

Efeitos colaterais — IPERISAN é bem tolerado e não apresenta efeitos colaterais relevantes, mesmo quando administrado para idosos. Possui também a vantagem de não causar sedeção. Estudos em seres humanos mostram uma baixa frequência de efeitos colaterais com o uso de IPERISAN, tais como: irritações gastrointestinais (0,55%), reações alérgicas (0,52%), fadiga (0,40%), agitação (0,26%). Em animais foi observado aumento da fotossensibilidade. Estudos em cultura de queratinócitos humanos demonstraram que as doses terapêuticas do *Hypericum perforatum* são aproximadamente 30 a 50 vezes inferiores aos níveis que provocam fototoxicidade. Porém, deve-se evitar a exposição prolongada ao sol e aos raios ultravioletas, sem proteção, para evitar reações de fotossensibilidade.

Posologia — **Adultos e maiores de 65 anos:** 1 comprimido revestido, 1 a 3 vezes ao dia ou a critério médico.

Superdosagem — Até o presente momento não foram discutidos os efeitos tóxicos do *Hypericum perforatum*, quando administrado em altas doses. Em animais foi observado aumento da fotossensibilidade. Se ocorrer superdosagem em seres humanos, deve-se proteger a pele dos raios solares ou ultravioletas por 2 semanas. Porém, caso ocorra a ingestão de doses excessivas, deve-se provocar o esvaziamento gástrico logo após o acidente.

Pacientes idosos — IPERISAN é bem tolerado. Não apresenta efeitos colaterais relevantes, mesmo quando administrado para idosos, possuindo também a vantagem de não causar sedeção.

Atenção — Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.0155.0206.

MARJAN Indústria e Comércio Ltda.

IPRABON (Zambon). Brometo de ipratrópio. Asma brônquica. Fr. com 20 ml (para inalação) com 0,25 mg/ml.

IPRANEO (Neo-Química). Brometo de ipratrópio. Asma. Fr. com 20 ml (sol. para inalação).

Doutor: Não deixe de ler a Seção Científica do DEF. Ali estão dados úteis e informações práticas para o médico em seu cotidiano profissional.

INFORMAÇÃO REVISADA

Ipsilon®

Ácido épsilon-aminocaprílico
Uso adulto e pediátrico



Formas farmacêuticas e apresentações — **Comprimido:** Embalagens contendo 36 e 300 comprimidos. **Xarope:** Embalagem contendo frasco com 60 ml. **Injetável:** Embalagem contendo frasco-ampola com 20 ml.

Composição — Cada comprimido contém: Ácido épsilon-aminocaprílico 0,5 g; Excipiente q.s.p. 1 comprimido. Cada 5 ml de xarope contém: Ácido épsilon-aminocaprílico 0,5 g; Veículo q.s.p. 5 ml. Cada frasco-ampola de 1 g com 20 ml contém: Ácido épsilon-aminocaprílico 1 g; Veículo q.s.p. 20 ml. Cada frasco-ampola de 4 g com 20 ml contém: Ácido épsilon-aminocaprílico 4 g; Veículo q.s.p. 20 ml.

Informações técnicas — IPSILON®, à base do ácido épsilon-aminocaprílico, atua tanto por inibição competitiva da ativação do plasminogênio, como por inibição da plasmina. Tal inibição está relacionada à presença de grupos amino e carboxila livres. Esta ação resulta numa redução da atividade fibrinolítica da plasmina, aumentando a eficiência hemostática do coágulo, previamente formado na cascata da coagulação, ocasionando uma importante redução da perda sanguínea. Note-se, que o ácido épsilon-aminocaprílico não atua a cascata da coagulação. Desde 1915, em relatos de Jobling e Peterson, sabe-se que a plasmina também desempenha importante papel no processo das reações anafiláticas. A plasmina é um dos mediadores das reações alérgicas e inflamatórias. A injeção local de ácido épsilon-aminocaprílico atenua a reação à tuberculina, em indivíduos tuberculossensíveis. A participação da plasmina na ativação do sistema do complemento explica a utilização dos antifibrinolíticos no tratamento do angioedema hereditário. IPSILON® é rápida e completamente absorvido pela via oral. Sua concentração plasmática máxima é obtida em cerca de 2 horas. É amplamente distribuído nos compartimentos intra e extravascular. Em sua maior parte, não é metabolizado *in vivo*, sendo 40% a 60% excretado *in natura* pela urina, num período de 12 horas. Estudos de clearance renal demonstraram que o ácido épsilon-aminocaprílico se concentra primariamente no rim, por processo de filtração e reabsorção tubular, sendo detectado na urina em concentrações terapêuticas, mesmo quando não é mais detectável no plasma. Concentrações inibitórias efetivas podem ser mantidas no trato urinário, utilizando-se doses que praticamente não apresentam efeito sistêmico. Em concentrações terapêuticas no plasma, o clearance renal do ácido épsilon-aminocaprílico é de aproximadamente 75% do clearance da creatinina.

Indicações — IPSILON® está indicado para o tratamento das hemorragias em geral, principalmente nas induzidas por hiperfibrinólise, por agentes trombolíticos, no pós-cirúrgico, nas causadas por discrasias sanguíneas (anemia aplástica, púrpuras, hemofilia A e B, leucopenias, leucoses), hemoptises, nefrorragias e metrorragias. Está indicado, também, como preventivo de hemorragias subaracnóideas recorrentes e no pré-operatório de cirurgias que, sabidamente, causem grandes perdas de sangue (boca, pulmões, útero, pâncreas, bexiga e próstata). Está indicado, ainda, nas intoxicações causadas por alimentos, urticária, dermatite solar, eczema infantil, eczemas agudos e crônicos, dermatites de contato e no angioedema hereditário.

Contra-indicações — IPSILON® está contra-indicado em portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Precauções e advertências — A administração da solução injetável de IPSILON® deve ser feita isoladamente. Não misturar nenhuma outra medicação na solução. A injeção por via endovenosa deverá ser a mais lenta possível. A administração endovenosa rápida pode causar hipotensão ou bradicardia. Durante a gravidez e lactação, o produto deve ser utilizado sob estrita orientação médica. Como qualquer outro medicamento, não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gravidez. Recomenda-se reduzir as doses, em pacientes com comprometimento renal. Pacientes com

Jarsin® 300

Produto fitoterápico

Hipericum perforatum — LI 160

300 mg

Forma farmacêutica e apresentações — *Drágeas*: Embalagens contendo 30, 60 ou 100 drágeas de 300 mg.

Composição — Cada drágea de JARSIN® 300 contém 300 mg de *Hipericum perforatum* L. — LI 160 (extrato seco de folhas e partes aéreas); Excipientes q.s.p. 1 drágea.

Informações técnicas

Características técnicas — JARSIN® 300 é preparado a partir de um extrato metanólico obtido das partes aéreas (folhas e inflorescências) do *Hipericum perforatum* Linné, popularmente conhecido como erva-de-são-joão, o qual foi designado, em código, de LI 160 como ingrediente ativo. O ingrediente ativo com a denominação codificada de LI 160 é um abrangente extrato fitoterápico e, portanto, um composto complexo de substâncias. Os componentes conhecidos até agora incluem a biapigenina e o derivado de floroglucina, hiperforina, assim como os derivados de naftodiantrona, hipericina e pseudo-hipericina, além dos flavonóides (quercetina, hiperosida e rutina), taninas e procianidinas. Hipericinas e pseudo-hipericinas funcionam como substâncias de comparação padrão para o extrato.

Propriedades farmacológicas — Em estudos com animais, o extrato seco de *Hipericum perforatum* L. — LI 160 (erva-de-são-joão) inibiu a absorção sináptica dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina. Além disso, apresentou uma regulação negativa sobre os receptores de serotonina. Estes estudos também apresentaram efeitos típicos, tais como: antagonismo da reserpin, encurtamento da duração da anestesia e tempo de imobilização de Porsolt's. Dessa forma, com base nos dados obtidos nos estudos de farmacologia, o extrato seco de *Hipericum perforatum* L. — LI 160 (erva-de-são-joão) pode ser classificado como um antidepressivo atípico. O mecanismo de ação foi fortemente caracterizado pela inibição lenta da serotonina neuronal e regulação negativa dos receptores da serotonina.

Propriedades toxicológicas — *Toxicidade aguda*: Foi observado um nível baixo de toxicidade após dose oral única e administração intraperitoneal de JARSIN® 300. A seguinte tabela apresenta detalhes da toxicidade aguda:

Espécies	Via de administração	LD ₅₀ (mg/kg peso corpóreo)
Camundongo	Oral	≥ 5.000
Rato	Oral	≥ 5.000
Camundongo	Intraperitoneal	1.780
Rato	Intraperitoneal	1.000

Reprodução toxicológica: Estudos realizados em ratos e coelhos para verificar dosagem materno-tóxica não mostraram sinais de efeitos teratogênicos. Reações embrio ou fetotóxicas (p. ex.: cresci-

mento retardado, variação morfológica) foram associadas a níveis plasmáticos maternos de hipericina maiores do que 10 ng/ml. Embora não seja comum a quantidade de substância ativa ingerida com o leite materno causar algum dano à criança devido à extensa margem de segurança, deve ser notado que nenhuma experiência foi realizada com lactantes. *Mutagenicidade*: Baseado nos resultados *in vitro* e *in vivo* disponíveis, não foram observados potencial mutagênico de JARSIN® 300 em humanos.

Fototoxicidade — Após uma simples dose de 900, 1.800 e 3.600 mg, LI (homens voluntários saudáveis, n = 13), não foi encontrada nenhuma mudança quanto à sensibilidade à luz UV.

Farmacocinética — A administração oral de 300 mg a 900 mg do extrato seco do *Hipericum perforatum* L. — LI 160 contido em JARSIN® 300 (extrato seco de erva-de-são-joão — LI 160) apresentou picos médios plasmáticos de hipericina de 7,2 e 16,6 ng hipericina/ml plasma, respectivamente. A meia-vida de eliminação é de 37 horas. O medicamento é absorvido após 1,9 h. No 14º dia do tratamento (dose de 3 x 300 mg/dia), as concentrações observadas para o platô de equilíbrios tinham sido alcançadas após 7 dias. O pico médio da concentração de hipericina é de 8,8 ng/ml, o volume de distribuição para hipericina é de 19,7 litros e o *clearance* total é de 0,55 ml/min.

Biodisponibilidade — Devido à complexa composição do constituinte ativo, a biodisponibilidade do fitoterápico não pôde ser avaliada.

Indicações — JARSIN® 300 (extrato seco de *Hipericum perforatum* L. — LI 160) é um produto fitoterápico indicado para tratamento de distúrbios psicovegetativos, estados depressivos, medos e/ou agitação nervosa. As drágeas de JARSIN® 300 podem ser usadas por diabéticos. A dose diária de três drágeas contém uma pequena taxa de carboidrato (aproximadamente 0,95 g).

Contra-indicações — Este produto está contra-indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida ao *Hipericum perforatum* ou a qualquer componente da fórmula. Não usar em episódios de depressão grave. Não há experiências suficientes sobre o uso deste medicamento em crianças. Assim, o produto não deve ser utilizado por crianças abaixo de 12 anos de idade.

Precauções e advertências — *Gravidez e lactação*: JARSIN® 300 (extrato seco de *Hipericum perforatum* L. — LI 160) está contra-indicado na gravidez, particularmente durante os três primeiros meses e durante a lactação. Só deve ser usado durante a gravidez e a lactação se estritamente indicado e após considerações cuidadosas dos riscos e benefícios. *Uso pediátrico*: Ainda encontra-se em estudos o uso deste medicamento em crianças. Portanto, recomenda-se não usar JARSIN® 300 em crianças com menos de 12 anos de idade.

Interações medicamentosas — Embora estudos com pessoas saudáveis não tenham indicado nenhuma interação com álcool, é recomendado evitar o álcool durante o tratamento. Interações entre JARSIN® 300 e outros medicamentos que provoquem fotossensibilização, teoricamente, potencializaram os ADRs. Entretanto, nenhum dado clínico foi apresentado. Em casos ocasionais uma redução da atividade anticoagulante foi observada em pacientes tratados com JARSIN® 300 e anticoagulantes cumarínicos. Nesses casos é recomendada uma monitoração detalhada da atividade anticoagulante quando se inicia ou se termina a terapia com medicamentos à base de hipericina.

Reações adversas — Durante o tratamento com JARSIN® 300 (extrato seco de *Hipericum perforatum* L. — LI 160), fotossensibilidade pode levar a reações do tipo queimadura solar, especialmente em pessoas de pele clara expostas à forte luz solar. Raramente podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, reações dermatológicas, sonolência ou agitação.

Posologia — Tomar 1 drágea de JARSIN® 300, 3 vezes ao dia (de 8/8 h), com pouco líquido, de manhã, à tarde e à noite, de preferência após as refeições, por um período de 4 a 12 semanas, até o máximo

de 6 meses. Estudos mostraram que o período de tratamento deve ser de 4 a 6 semanas, até a melhoria dos sintomas. Se os sintomas da depressão não melhorarem durante 4 semanas ou tornarem-se piores apesar de seguir corretamente a prescrição, recomenda-se o retorno ao médico.

Superdose — Até o momento não há relatos de envenenamento agudo por preparações de *Hipericum perforatum* L. — LI 160 (erva-de-são-joão) em seres humanos. Se doses elevadas tiverem sido tomadas, os pacientes afetados deverão ser imediatamente protegidos dos raios solares e outras fontes de radiação ultravioleta por período de 1 a 2 semanas.

Venda Sob Prescrição Médica.

Laboratórios BIOSINTÉTICA Ltda.

JEVITY PLUS (Abbott). Nutrição enteral. JOHNSON 92 PLUS DESENCROSTANTE (Johnson Wax Professional). Emb. com 5 l.

JOHNSON'S BABY BANHO CABEÇA AOS PÉS (Johnson & Johnson). Banho do bebê. Sabonete líquido hipoaergênico (200 ml).

JOHNSON'S BABY BANHO DE EUCALIPTO (Johnson & Johnson). Banho do bebê. Sabonete líquido protetor da pele (200 ml).

JOHNSON'S BABY BANHO GLICERINADO (Johnson & Johnson). Banho do bebê. Sabonete líquido Anti-séptico (200 ml).

JOHNSON'S BABY COLÔNIA (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Emb. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY CONDICIONADOR (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Emb. com 100 e 200 ml.

JOHNSON'S BABY CONDICIONADOR CAMOMILA (Johnson & Johnson). Emb. com 200 ml.

JOHNSON'S BABY CREME PARA ASSADURAS (Johnson & Johnson). Emb. com 60 g.

JOHNSON'S BABY HIGIAPELE (Johnson & Johnson). Anti-séptico. Emb. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY HIGIAPELE CAMOMILA (Johnson & Johnson). Anti-séptico. Emb. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY HIGIAPELE GLICERINA (Johnson & Johnson). Anti-séptico. Emb. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY HIGIAPELE SUAVE (Johnson & Johnson). Anti-séptico. Emb. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY LENÇOS PARA LIMPEZA (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Pacote com 70 e versão com loção hidratante.

JOHNSON'S BABY OLEO (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Fr. com 100 ml.

JOHNSON'S BABY SABONETE (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Sab. com 80 g.

JOHNSON'S BABY SABONETE CAMOMILA NATURAL (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Sab. com 80 g.

JOHNSON'S BABY SABONETE GLICERINA (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Sab. com 80 g.

JOHNSON'S BABY SABONETE HIDRATANTE (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Sab. com 80 g.

JOHNSON'S BABY SHAMPOO (Johnson & Johnson). Emb. com 100 e 200 ml.

JOHNSON'S BABY SHAMPOO CAMOMILA NATURAL (Johnson & Johnson). Emb. com 100 e 200 ml.

JOHNSON'S BABY SHAMPOO CONDICIONANTE (Johnson & Johnson). Emb. com 100 e 200 ml.

JOHNSON'S BABY SHAMPOO GERME DE TRIGO (Johnson & Johnson). Emb. com 200 ml.

JOHNSON'S BABY SHAMPOO MEL NATURAL (Johnson & Johnson). Emb. com 200 ml.

JOHNSON'S BABY TALCO (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Emb. com 200 g.

JOHNSON'S BABY TALCO CAMOMILA NATURAL (Johnson & Johnson). Protetor da pele. Emb. com 200 g.

JUMEXIL (Farmalab Chiesi). Selegilina. Antiparkinsoniano. Cx. com 20 comp. de 5 mg. Cx. com 30 dr. com 10 mg.

JURUBÉBA ATALAIA (Farmabraz). Extrato seco de baldio e jurubéba, metionina. Cx. com 30 comp.

JURUBÉBA TINTURA (Flora Medicinal). Fitoterápico. Fr. de 80 ml.

JURUPITAN (Flora Medicinal). Fitoterápico. Fr. com 80 ml de sol.

Imunologia, Diagnóstico diferencial, Doenças de notificação

compulsória... Toços esses temas, e muito mais, estão presentes na Seção Científica do DEF. Confira!

FONTOVIT

MOTIVEN[®]

Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas gelatinosas: embalagem com 30 unidades.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

CADA CÁPSULA CONTÉM:

Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L. (0,3% de hipericina) 300 mg*
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Excipiente: óleo de soja, gordura vegetal, lecitina de soja, gelatina, glicerina, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titânio, corante vermelho nº 4, corante azul nº 1 e corante amarelo nº 5.

CONCENTRAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS

* equivalente a 0,9 mg de hipericina por cápsula.

NOMENCLATURA BOTÂNICA E PARTE UTILIZADA DA PLANTA

Hypericum perforatum Linné - Família Hypericaceae - Parte usada: partes aéreas

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- MOTIVEN é indicado no tratamento de depressão leve a moderada.
- Conservar o produto na embalagem original, ao abrigo da luz, do calor e da umidade.
- O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data de sua fabricação (vide embalagem externa).
- Não tome medicamento com prazo de validade vencido.**
- Informe seu médico a ocorrência de gravidez, na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
- Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- Informe seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
- O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao Extrato de *Hypericum perforatum* ou a qualquer outro componente da fórmula. Devido ao seu potencial fotossensibilizante, sugere-se que tratamentos a base de ultravioleta sejam evitados. Pacientes com fotossensibilidade cutânea e peles sensíveis devem evitar a exposição solar excessiva e por longos períodos de tempo. Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.
- Nenhuma influência negativa no desempenho geral ou na habilidade para dirigir ou operar máquinas foi relatado com o uso de MOTIVEN (Extrato de *Hypericum perforatum* L.).

NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MOTIVEN é um produto fitoterápico obtido a partir do Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L., popularmente conhecido como Hipérico.

O mecanismo de ação de MOTIVEN - Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L. está relacionado com a inibição da MAO e/ou COMT, enzimas responsáveis pelo catabolismo das aminas biológicas. As substâncias que apresentam atividade antidepressiva geralmente interferem nos níveis das aminas cerebrais como a serotonina, a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina. Os antidepressivos aumentam a atividade desses mediadores, por inibição da recaptação nas terminações nervosas ou pelo antagonismo de duas enzimas responsáveis pelo catabolismo das aminas biológicas, a MAO e a COMT. A inibição da COMT e da MAO é um dos principais mecanismos de ação relacionados ao Hipérico.

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram não haver potencial mutagênico para o Extrato de *Hypericum perforatum*.

INDICAÇÕES

Tratamento de depressão leve a moderada.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade ao Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L. e a qualquer outro componente da fórmula.

Devido ao seu potencial efeito fotossensibilizante, sugere-se que tratamentos a base de ultravioleta sejam evitados.

Pacientes com fotossensibilidade cutânea e peles sensíveis devem evitar a exposição solar excessiva e por longos períodos de tempo.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Pode ocorrer fotossensibilidade, principalmente em pessoas de pele clara. A hipericina, pigmento vermelho presente no Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L., é considerada a causa da fotossensibilização. Sendo assim, tratamentos com ultravioleta devem ser evitados durante a administração de MOTIVEN - Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem dados de que o Extrato de *Hypericum perforatum* prolongou o tempo de sono induzido em camundongos e antagonizou os efeitos da reserpina. Por outro lado, a hipericina causou redução no tempo de sono induzido por barbitúricos.

REAÇÕES ADVERSAS

Fotossensibilização, principalmente em pessoas de pele clara.

Foram descritos raros casos de eritema, sintomas gastrointestinais, reações alérgicas e fadiga.

Gravidez e Lactação

Não existem, até o momento, dados que assegurem o uso de MOTIVEN - Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L. durante a gravidez e a lactação. Por isso, de acordo com a prática geral médica, o seu uso durante a gravidez e a lactação não é recomendado.

ESTE PRODUTO CONTÉM O CORANTE AMARELO DE TARTRAZINA QUE PODE CAUSAR REAÇÕES DE NATUREZA ALÉRGICA, ENTRE AS QUAIS ASMA BRÔNQUICA, ESPECIALMENTE EM PESSOAS ALÉRGICAS AO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.

POSOLOGIA

Via Oral - 1 a 3 cápsulas ao dia (300 a 900mg de Extrato Seco de *Hypericum perforatum* L.) durante as refeições.

SUPERDOSE

Existe uma tendência para a auto-intoxicação e superdose em pacientes gravemente deprimidos e em pacientes HIV positivos. O tratamento da superdose consiste na monitorização de eritemas e proteção da luz solar durante até uma semana após a intoxicação.

PACIENTES IDOSOS

Deve-se seguir as mesmas orientações dos adultos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa

Farmacêutico Responsável

Sebastião P. Patrocínio

CRF-SP nº 3.090

Registro MS. nº 1.1270.0024



fontovit@fontovit.com.br
www.fontovit.com.br

Fabricado por:
FONTOVIT LABORATÓRIOS S.A.
Rua Antônio das Chagas nº 862
São Paulo - SP - 04714-001
CNPJ: 53.249.736/0001-64
Indústria Brasileira

um aumento na concentração do sangue (hemocentrção) ou, em casos severos, a uma tendência aumentada de desenvolvimento de coágulo (trombose). **Pele e vasos sanguíneos, reações anafiláticas:** O edema angioneurótico ocorre raramente durante tratamento com TRIATEC D. O edema ocorre devido à inibição da ECA e necessita imediata interrupção do tratamento com TRIATEC. Outros inibidores da ECA também não deverão ser usados em tais casos. O edema angioneurótico pode se manifestar, por exemplo, através de edema das extremidades, face (lábio, língua, garganta e laringe) (perceptível como, por exemplo, dificuldade em deglutir ou respirar). O edema angioneurótico da língua, garganta ou laringe pode levar a um risco de vida e necessitar atendimento imediato. Edemas não-angioneuróticos mais leves, por exemplo, envolvendo o tornozelo, também podem ocorrer. Além disso, as seguintes reações cutâneas e mucosas podem ocorrer, por exemplo, como manifestações de uma reação alérgica: rubor de regiões da pele acompanhadas de sensação de calor, conjuntivite, prurido, urticária; raramente outras reações de pele ou mucosas (exantema e enantema maculopapular e liquenóide, eritema multiforme), pronunciada queda de cabelos (alopecia), hipersensibilidade da pele à luz e precipitação ou intensificação do fenômeno de Raynaud (distúrbios da circulação caracterizados por palidez dos dedos das mãos ou dos pés) também podem ocorrer. Com outros inibidores da ECA, outros tipos de reações de pele e mucosas (exantema e enantema penfigóide ou tipo psoriático), e perda das unhas (onicólise) têm sido observados. Reações anafiláticas à hidrocortizida, potencialmente com risco de vida, são possíveis. No caso de ocorrer prurido com urticária, o paciente deverá avisar imediatamente o médico. A possibilidade e a severidade de reações anafiláticas e anafilatóides (algumas vezes, reações com risco de vida, alergias de rápida instalação e do tipo alérgico) podem estar aumentadas sob a influência dos inibidores da ECA. Isto deve ser considerado quando é conduzida a dessensibilização. **Trato respiratório:** Devido possivelmente à inibição da ECA, uma tosse seca (não-produtiva) irritativa ocorre frequentemente. Esta é frequentemente pior à noite e quando o paciente está deitado, e ocorre mais frequentemente em mulheres e não-fumantes. Em alguns casos, obtém-se resultado através da mudança para outro inibidor da ECA. Entretanto, a tosse pode levar os pacientes a interromper o uso de quaisquer inibidores da ECA. Também possivelmente devido à inibição da ECA, pode ocorrer coriza (rinite), sinusite, bronquite e, especialmente em pacientes com tosse irritativa, broncospasmo. A administração de hidrocortizida pode induzir pneumonite e edema pulmonar, presumivelmente devido a uma reação alérgica. O paciente deverá avisar imediatamente ao seu médico caso ocorra dificuldade ou piora da respiração. **Trato digestivo:** O tratamento com TRIATEC D pode se associar a sintomas do trato digestivo, como, por exemplo, boca seca, irritação ou inflamação da mucosa oral, distúrbios digestivos, constipação, diarreia, náusea e vômitos, epigastria tipo gastrite, desconforto abdominal superior (algumas vezes com aumento de enzimas pancreáticas), pancreatite, aumento nas enzimas hepáticas e/ou bilirrubina séricas, icterícia devida à excreção comprometida do pigmento biliar (icterícia colestática), outras formas de comprometimento da função hepática e, em alguns casos com risco de vida, hepatite. **Sangue:** As seguintes alterações nos elementos figurados do sangue podem ocorrer: uma redução leve a severa no número de células vermelhas e teor de hemoglobina — em situações isoladas também devido a anemia hemolítica, contagem de plaquetas e de células brancas, mas em algumas ocasiões, envolvendo somente determinadas células brancas (neutropenia), agranulocitose, depressão da medula óssea e pancitopenia. Tais alterações dos elementos figurados do sangue, que, algumas vezes, trazem risco de vida, são mais prováveis de ocorrer em pacientes com função renal comprometida, em pacientes com doença do tecido conectivo concomitante (lúpus eritematoso ou esclerodermia) ou em pacientes tratados com outros fármacos que podem causar alterações nos elementos do sangue (ver Precações e advertências e Interações medicamentosas). **Outras reações adversas:** Distúrbios do balanço eletrolítico, alterações visuais, cefaléia, nervosismo, agitação, tremor, distúrbio do sono, confusão, perda de apetite, depressão, ansiedade,

parestias, mudança do paladar (sabor metálico), redução do paladar e, algumas vezes, até perda do paladar, cãibras musculares e — como é geralmente possível em casos não-freqüentes de pressão sanguínea diminuída e como uma possível consequência de outras reações adversas — impotência e diminuição da libido podem ocorrer. Podem ocorrer inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite), mialgia e artralgia, febre e eosinofilia. Níveis elevados de anticorpos antinucleares têm sido observados com outros inibidores da ECA. Numa relação temporal com a administração de hidrocortizida, tem sido descrito o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico. Durante o tratamento com a hidrocortizida — e, por consequência, com TRIATEC D — pode ocorrer aumento na concentração sanguínea de ácido úrico. Isto pode levar a crises de gota, principalmente naqueles pacientes nos quais os níveis de ácido úrico já são elevados. A hidrocortizida pode diminuir a tolerância à glicose, podendo levar a uma deterioração das condições metabólicas em pacientes diabéticos. Um distúrbio latente prévio do metabolismo da glicose pode, assim, tornar-se manifesto pela primeira vez. A hidrocortizida pode causar um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides. Se forem notadas quaisquer reações adversas, informe imediatamente ao médico. A redução da pressão sanguínea pode prejudicar a habilidade dos pacientes em se concentrar e reagir, como, por exemplo, a habilidade de dirigir, atravessar ruas com segurança e operar máquinas. Tais manifestações ocorrem principalmente no início do tratamento ou após consumo de álcool.

Posologia — A posologia é baseada no efeito anti-hipertensivo desejado e na tolerabilidade dos pacientes ao fármaco. A terapia com TRIATEC D é geralmente a longo prazo. A duração do tratamento é determinada pelo médico. A seguinte posologia aplica-se quando da ausência de situações especiais definidas a seguir: TRIATEC D 2,5 mg: A posologia inicial usual é de 1 comprimido de TRIATEC D diariamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada em intervalos de 2 a 3 semanas, até um máximo permitido de 4 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea será reduzida suficientemente após 1 a 2 comprimidos de TRIATEC D 2,5 mg por dia. TRIATEC D 5 mg: A posologia inicial usual é de 1/2 comprimido de TRIATEC D diariamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada em intervalos de 2 a 3 semanas, até um máximo permitido de 2 comprimidos ao dia. Na maioria dos casos, a pressão sanguínea será reduzida suficientemente após 1/2 a 1 comprimido de TRIATEC D 5 mg por dia. **Situações especiais:** **Posologia em pacientes tratados previamente com diuréticos:** Nos pacientes tratados previamente com diuréticos, deve-se tomar o cuidado de descontinuá-lo no mínimo 2 a 3 dias ou mais (dependendo da duração da ação do diurético) antes de se iniciar o tratamento com TRIATEC D, ou que seja, pelo menos, reduzida gradativamente a dose deste. O médico decidirá, em cada caso individualmente, se a descontinuação ou redução da dose é possível e em quanto tempo deverá ocorrer. Se a descontinuação não for possível, o tratamento deverá ser iniciado com a dose mínima de ramipril (1,25 mg/dia de TRIATEC®) em monoterapia. Subseqüentemente, deve-se proceder à mudança para uma dose inicial não superior a 1 comprimido de TRIATEC D 2,5 mg ou 1/2 comprimido de TRIATEC D 5 mg. **Posologia em pacientes com insuficiência renal:** Clearance de creatinina entre 60 e 30 ml/min/1,73 m² de área de superfície corpórea: o tratamento deve começar com ramipril (TRIAATEC®) isoladamente em dose diária de 1,25 mg. Após o gradual aumento da dose de ramipril, a terapêutica com TRIATEC D é iniciada com uma dose diária de 1 comprimido de TRIATEC D 2,5 mg ou 1/2 comprimido de TRIATEC D 5 mg, administrada uma vez ao dia. A dose diária máxima permitida nesses pacientes é de 2 comprimidos de TRIATEC D 2,5 mg ou 1 comprimido de TRIATEC D 5 mg. Quando não for possível a obtenção do clearance de creatinina, ele pode ser calculado baseado no nível de creatinina sérica aplicando-se a seguinte fórmula (equação de Cockcroft):

Clearance de creatinina (ml/min) =

$$\frac{\text{Homem:} \\ \text{Peso corpóreo (kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Mulher:

Multiplique o produto da equação acima por 0,85.

Administração — TRIATEC D deve ser deglutido inteiro com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente, meio copo de água). TRIATEC D pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições. Geralmente, recomenda-se que TRIATEC D, de acordo com a prescrição, seja ingerido no café da manhã em dose única diária.

Superdosagem — Espera-se em caso de superdosagem uma hipotensão excessiva, podendo ser necessário infusão intravenosa de solução fisiológica e/ou angiotensina II.

AVENTIS PHARMA Ltda.

PRODUTO NOVO

Triativ

Hypericum perforatum L.

Medic. fitoterápico



Composição — Comprimidos revestidos de 300 mg: Cada comprimido revestido contém: Extrato seco de *Hypericum perforatum L.* a 0,3% de hipericina 300 mg. Nomenclatura botânica e parte da planta utilizada: *Hypericum perforatum L.* (Hypericaceae), partes superiores.

Mecanismo de ação — TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum L.*) possui em sua formulação o *Hypericum perforatum L.*, um arbusto perene pertencente à família das *Hypericaceae*, que atinge altura entre 30 e 40 cm. A parte da planta utilizada para extração de seus compostos ativos (tais como as naftodiantronas, hipericina e pseudo-hipericina), flavonóides (quercetina, quercitrina e amentoflavona), hiperforina, adhiperforina, óleo essencial e xantonas) são as partes superiores, principalmente as flores que são secas e reunidas durante a época de floração. O mecanismo de ação de TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum L.*) se faz pela inibição da monoaminoxidase (MAO) e da catecol-O-metiltransferase (COMT), devido à presença dos xantonas, hiperforina e quercetina, além de inibição da recaptação de serotonina. Em trabalhos clínicos, o uso de extrato de hipérico mostrou ter uma ação semelhante aos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina. Seu efeito sedativo se deve à presença de 2-metilbutenol. **Farmacocinética:** Após doses de 300 mg de hipérico, as concentrações do pico plasmático foram observadas com a hipericina depois de 2 a 2,6 horas e com a pseudo-hipericina entre 0,4 e 0,6 horas. Os picos das concentrações de hipericina e pseudo-hipericina são, respectivamente, 1,5 e 2,7 ng/ml. A meia-vida de eliminação da pseudo-hipericina é de 16,3 a 22,8 horas.

Indicações — Depressões leves e moderadas, estados de agitação, distúrbios do sono.

Contra-indicações — TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum L.*) está contra-indicado em casos de hipersensibilidade a quaisquer componentes do produto. Não existem dados disponíveis a respeito da gravidez e da lactação; porém, sabe-se que o extrato de *Hypericum perforatum L.* poderá inibir a secreção de prolactina. Logo, seu uso nestas situações está contra-indicado. Em animais foi observado aumento da fotossensibilidade. Estudos em cultura de queratinócitos demonstraram que as doses terapêuticas de *Hypericum perforatum L.* são aproximadamente 30 a 50 vezes abaixo do nível de fototoxicidade.

Precações — Pacientes com quadros de depressão endógena grave, que apresentam idéias suicidas, associadas a sintomas depressivos ou psicóticos, devem ser criteriosamente avaliados antes do início do tratamento com TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum L.*).

Interações medicamentosas — TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum L.*) não deve ser usado em associação com substâncias que inibem a monoaminoxidase (MAO) e que estão presentes em alguns medicamentos antidepressivos. Em estudos farmacológicos o extrato de *Hypericum perforatum L.* não demonstrou inte-

Tração com o álcool. A interação com alimentos ricos em tiramina não foi considerada nos estudos realizados.

Reações adversas — TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum* L.) é bem tolerado, quando comparado aos antidepressivos tricíclicos e aqueles que impedem a recaptação da serotonina. Raramente pacientes mais sensíveis podem apresentar irritações gastrointestinais, reações alérgicas, agitação e aumento da sensibilidade à luz. Durante a utilização de TRIATIV (extrato seco de *Hypericum perforatum* L.) é recomendável evitar exposição prolongada ao sol porque a hipericina pode provocar reação de fotossensibilidade, principalmente, em pacientes com pele sensível, quando expostos a intensa radiação UV. Em animais foi observado aumento da fotossensibilidade. Estudos em cultura de queratinócitos demonstraram que as doses terapêuticas de *Hypericum perforatum* L. são, aproximadamente, 30 a 50 vezes abaixo do nível de fototoxicidade.

Posologia — A dose recomendada é de 1 a 3 comprimidos ao dia, ou a critério médico.

Apresentação — Comprimidos revestidos de 300 mg; Caixa com 30 comprimidos revestidos.

Venda Sob Prescrição Médica.

ATIVUS Farmacêutica Ltda.

TRIAOT SHAMPOO ANTICASPAS (Johnson & Johnson). Cetoconazol, etc. Fr. com 120 ml.
TRIAXIN INJEÇÃO INTRAMUSCULAR (Eurofarma). Ceftriaxona. Antibiótico. Fr.-amp. de 250 mg, 500 mg e 1 g + diluente.
TRIAXIN INJEÇÃO INTRAVENOSA (Eurofarma). Ceftriaxona. Antibiótico. Fr.-amp. de 500 mg e 1 g + diluente.

INFORMAÇÃO REVISADA

Triazol®

Fluconazol

Uso pediátrico e adulto

BIOLAB
sanus
FARMACÊUTICA

Formas farmacêuticas e apresentações — Cápsulas com 50 mg e 100 mg de fluconazol; Caixas contendo 8 cápsulas. Cápsulas com 150 mg de fluconazol; Caixas contendo 1 e 2 cápsulas. Solução injetável para infusão EV; Frasco contendo 100 ml.

Composição — TRIAZOL Cápsulas contêm: Fluconazol com 50, 100 e 150 mg/cápsula. TRIAZOL Solução EV contém: Fluconazol 2 mg/ml.

Indicações — Candidíase de mucosa como a oral atrofica crônica (associada ao uso de dentadura), orofaríngea, esofágica e mucocutânea. Candidíase vaginal aguda e recidivante. Candidíase sistêmica e disseminada, candidemia e infecção pulmonar, urinária, do endocárdio e peritônio por cândida. Criptococose, inclusive da meningite, infecções pulmonares, cutâneas e outros locais, todas criptocócicas. Como profilático nas criptococose em pacientes com Aids. Infecções fúngicas cutâneas, inclusive por *Tinea pedis*, *Tinea cruris*, pitiríase versicolor e infecções por cândida. Profilático de infecções fúngicas em pacientes que estejam submetidos a fatores que predisponham a infecções por cândida ou outros fungos, como por exemplo: pacientes com Aids, que sofreram transplante de órgãos, portadores ou não de doenças malignas e que estejam submetidos a citotóxicos, radioterapia ou imunossupressores, pacientes em unidade de terapia intensiva e pacientes com o sistema imune comprometido.

Posologia — **Adultos:** Na candidíase da mucosa orofaríngea a dose usual é de 50 mg, em dose única diária, por um período de 1 a 2 semanas. Nas demais candidíases da mucosa (esofágica, mucocutânea, candidúria e outras) a dose única diária é de 50 mg por 2 a 4 semanas. Na candidíase vaginal aguda ou recidivante, a administração é de 150 mg, em dose única oral, numa só tomada. Na candidíase sistêmica, disseminada, candidemia e infecções pulmonar, urinária, do endocárdio e peritônio por cândida, a dose única diária é de 400 mg/1ª dia, numa só tomada, seguida de 200 mg diariamente. A dose de manutenção pode ser elevada para 400 mg/dia, numa só tomada. O tempo de tratamento depende da resposta clínica, variando entre 1 semana para aquelas candidíases sistêmicas sem gravidade,

até 3 meses para as graves com risco de vida. Na meningite criptocócica e outras infecções por criptococos (pulmonar, cutânea e outros locais) a dose inicial é de 400 mg/1ª dia, e a de manutenção é feita com 200 mg em doses únicas diárias. O tratamento tem a duração média de 6 a 8 semanas, podendo chegar até 12 meses. Em infecções graves, aconselha-se iniciar o tratamento por via endovenosa, passando a seguir para a via oral. Nas infecções fúngicas cutâneas (dermatofitoses) a dose única diária é de 50 mg, via oral, por um período de 2 a 4 semanas. No caso da *Tinea pedis*, este prazo pode prolongar-se por até 6 semanas. **Pacientes com insuficiência renal ("clearance" de creatinina < 40 ml/min):** Quando o tratamento é de dose única, não há necessidade de ajuste de posologia. Quando o tratamento for com doses repetidas, as duas primeiras administrações seguem o roteiro normal, enquanto que as demais têm seus intervalos modificados segundo a tabela abaixo:

Clearance de creatinina (ml/min)	Intervalos das doses (horas)
> 40	24 (normal)
21-40	48
10-20	72
pacientes sob diálise	uma dose após cada diálise

Crianças: O uso em crianças e jovens com menos de 16 anos não é recomendado. No entanto, se o médico considerar a terapia imprescindível, as doses orientativas são as seguintes: **Crianças com mais de 1 ano de idade e função renal normal:** A dose diária recomendada é de 1 mg/kg em infecções superficiais por cândida, e de 3 mg/kg em infecções sistêmicas por cândida ou criptococos. **Crianças com insuficiência renal:** A dose diária acima deve ser reduzida conforme o grau de comprometimento renal, de acordo com a orientação para adultos.

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.0974.0056.

BIOLAB/SANUS Farmacêutica Ltda.

INFORMAÇÃO REVISADA

Tricangine®-A

Mepartricina

Tetraciclina

Creme vaginal

Uso adulto

ASTA
MEDICA

Composição — Cada g de creme vaginal contém: Mepartricina 5.000 UI; Tetraciclina 20,0 mg. Excipientes (metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, metabisulfato de sódio, propilenoglicol, monoestearato dipalmitato de propilenoglicol, gliceratos etoxilados, butilidroxianisol, vaselina branca) q.s.p. 1 g.

Informações ao paciente — TRICANGINE®-A deve ser utilizado apenas sob orientação médica. **O que é e para que serve TRICANGINE®-A?** TRICANGINE®-A é um medicamento à base de mepartricina e tetraciclina, utilizado em casos de infecções da vagina causadas por certos tipos de microrganismos. **Como TRICANGINE®-A deve ser guardado?** Como todo medicamento, TRICANGINE®-A deve ser guardado em sua embalagem original e conservado em local seco e ao abrigo da luz direta, preferencialmente à temperatura de 25°C, não devendo ultrapassar 30°C. O prazo de validade de TRICANGINE®-A é de 24 meses. Ao adquirir um medicamento, confira sempre o prazo de validade na embalagem do produto. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. As substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde. Verifique se o produto está lacrado e em boas condições de armazenamento. **TRICANGINE®-A pode ser utilizado durante a gravidez e a amamentação?** O uso de TRICANGINE®-A não é recomendado durante os três primeiros meses de gravidez. Você deve comunicar ao seu médico se estiver grávida, com intenção de engravidar ou amamentando. **Como TRICANGINE®-A deve ser utilizado?** TRICANGINE®-A deve ser utilizado de acordo com as instruções fornecidas pelo seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Para utilizar o aplicador siga

as orientações do item Instruções de uso. Após o uso, descarte o aplicador. **Quando e como deve ser suspenso o tratamento com TRICANGINE®-A?** Você deverá estar sempre em contato com o seu médico, para que ele acompanhe a evolução do tratamento e decida quando e como este será interrompido. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. **Quais são as possíveis reações adversas com o uso de TRICANGINE®-A?** TRICANGINE®-A é muito bem tolerado; no entanto, caso surjam reações desagradáveis, procure imediatamente assistência médica. **Que cuidados devem ser tomados ao utilizar TRICANGINE®-A?** Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Para aplicar o medicamento siga as orientações do item Instruções de uso. Lave bem as mãos antes e depois das aplicações com TRICANGINE®-A. Não é necessário interromper o uso do produto durante o fluxo menstrual. Mulheres grávidas não devem usar aplicador sem orientação médica. **Quando TRICANGINE®-A não deve ser utilizado?** TRICANGINE®-A não deve ser utilizado em caso de alergia às tetraciclina e à mepartricina. **Em caso de ingestão acidental do produto, que providências tomar?** Em caso de ingestão acidental do produto entre imediatamente em contato com o seu médico ou procure um pronto-socorro informando a quantidade exata ingerida do produto, horário da ingestão e os sintomas.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informações técnicas — **Características:** TRICANGINE®-A é um medicamento à base de mepartricina (SPA) e tetraciclina. Apresenta um amplo espectro de ação contra *Trichomonas vaginalis* e/ou *Candida albicans*, associados às infecções bacterianas mistas. A mepartricina é um antibiótico semi-sintético polihélico (heptaênico) isolado nos Laboratórios de Pesquisa da SPA, a partir de cepas de *Streptomyces aureofaciens*. Atua eficazmente contra *Trichomonas vaginalis*, contra *Candida albicans* e também contra a associação de ambos os microrganismos. A tetraciclina é um antibiótico de amplo espectro que atua simultaneamente sobre germes Gram-positivos e Gram-negativos, causadores das vaginites bacterianas inespecíficas. TRICANGINE®-A apresenta, além da ação direta de seus componentes, um verdadeiro sinergismo de ação entre a mepartricina e a tetraciclina, dirigido contra o *Trichomonas vaginalis* permitindo assim uma erradicação mais completa deste protozoário no meio vaginal. TRICANGINE®-A age rápida e eficazmente contra o agente etiológico e sobre os vários sintomas clínicos (ardor, prurido, leucorréia, etc.), que quase sempre acompanham as inflamações vaginais de etiologia micótica, protozoária e bacteriana.

Indicações — Tratamentos das vulvovaginites por *Trichomonas vaginalis* e/ou *Candida albicans*, associados às infecções bacterianas mistas.

Contra-indicações — Hipersensibilidade às tetraciclina e à mepartricina. **Uso na gravidez e na lactação:** O uso de TRICANGINE®-A não é recomendado durante os três primeiros meses de gravidez.

Precauções e advertências — Para aplicar o medicamento siga as orientações do item Instruções de uso. Lave bem as mãos antes e depois das aplicações com TRICANGINE®-A. Não é necessário interromper o uso do produto durante o fluxo menstrual. Mulheres grávidas não devem usar aplicador sem orientação médica.

Interações medicamentosas — Não são conhecidas interações com outros medicamentos nem outras formas de interação.

Reações adversas — TRICANGINE®-A é muito bem tolerado, no entanto, podem ocorrer reações adversas ainda não conhecidas.

Posologia — A via de administração é a tópica vaginal. A posologia recomendada é de 5 gramas de creme (1 aplicador cheio), à noite, durante 15 dias consecutivos. O aplicador deve ser introduzido profundamente na vagina.

Superdosagem — Até o momento não foram observados casos de superdosagem com o produto.

Pacientes idosas — Não há advertências ou recomendações especiais sobre o uso adequado de TRICANGINE®-A por pacientes idosas. Para esta faixa etária de pacientes, todas as informações anteriormente descritas são aplicáveis.