



Cimicifuga racemosa L., Trifolium pratense L. e Vitex agnus-castus L.: a correspondência das indicações contida nas bulas dos fitoterápicos e o respaldo científico.

Iftoda, D.M.^{1*}; Oliveira, F.K.¹; Utsunomiya, H.K.¹; Moriya, M.¹; Uetuki, M.A.¹; Braggion, A.¹; Lopes, L.C.¹

¹Faculdade de Ciências da Saúde, FACIS, Curso de Farmácia, Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Piracicaba, SP, Brasil.

Recebido 17/04/06 / Aceito 06/11/06

RESUMO

É cada vez maior o número de mulheres que utilizam fitoterápicos como terapia alternativa para a menopausa, entretanto, na maioria das vezes esses produtos não possuem um mecanismo de ação conhecido, tão pouco eficácia clínica comprovada. O presente estudo objetiva avaliar a correspondência das indicações clínicas e os achados científicos de três produtos fitoterápicos de elevado índice de vendas na região de Piracicaba, destinados ao alívio dos sintomas da menopausa. Para isso foi realizado um levantamento dos fitoterápicos com maior venda numa farmácia pertencente a uma grande rede e listadas as plantas medicinais que compunham esses medicamentos. Posteriormente, verificou-se no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2004/05 todos fitoterápicos que tinham em sua composição pelo menos uma das três plantas medicinais selecionadas (*Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L.) e feito um levantamento de como estavam registrados na ANVISA. Para análise da segurança do uso e eficácia dessas plantas medicinais fez-se uma busca em bases de dados científicos MEDLINE procurando trabalhos pré-clínicos de toxicidade e clínicos controlados randomizados que comprovassem a indicação terapêutica da planta. Dentre os resultados encontrados obteve-se que nenhum trabalho sobre toxicidade referia-se a segurança do uso da planta. Quanto a eficácia, das sete indicações propostas pelo fabricante do medicamento que contém a *Cimicifuga racemosa* L., somente uma das indicações se confirmava em estudo publicado; das nove indicações descritas na bula da *Vitex agnus-castus* L., duas se confirmavam através de pesquisas realizadas; e, das sete listadas para a *Trifolium pratense* L., uma foi comprovada.

Palavras-chave: menopausa; medicamentos fitoterápicos; plantas medicinais; *Cimicifuga racemosa* L.; *Trifolium pratense* L.; *Vitex agnus-castus* L.

INTRODUÇÃO

O climatério é o período infértil da mulher, caracterizado por alterações menstruais, fogachos e problemas derivados da atrofia urogenital. A principal terapêutica adotada pela comunidade médica é a reposição hormonal, sendo recomendada a monoterapia com estrogênios isolados, para mulheres sem útero, e esquemas terapêuticos combinados estro-progestativos para pacientes com útero (Piato, 2002; Fernandes, 2004).

Todavia é cada vez maior o número de mulheres que utilizam medicamentos fitoterápicos para auxiliar no tratamento dos sintomas da menopausa. Convém lembrar que cerca de 18,6% de 38 milhões de cidadãos norte americanos utilizam produtos derivados de plantas medicinais como medicina alternativa e complementar, tornando crescente o mercado de fitoterápicos. Na última década, o faturamento mundial foi de 15 bilhões de dólares (Cechinel Filho & Yunes, 1998; Tindle et al., 2005).

Entretanto, o uso desses fitoterápicos é controverso, pois, na maioria das vezes, não possuem um mecanismo de ação esclarecido, e, tão pouco, a eficácia foi comprovada em estudos controlados. Além disso, faltam pesquisas identificando interações medicamentosas quando do uso concomitante com medicamentos da terapêutica alopática convencional (Izzo et al., 2005; Maciel et al., 2002).

Um estudo feito com seis plantas medicinais, de maior índice de vendas nos Estados Unidos, concluiu que dentre as pesquisas cujo objetivo era avaliar a eficácia terapêutica desses fitoterápicos, poucas apresentavam uma metodologia de trabalho adequada ou avaliavam os efeitos colaterais desses medicamentos (Ernest, 2002). Kronenberg & Fugh-Berman (2002), avaliaram oito plantas comumente utilizadas como terapia alternativa em mulheres na menopausa e concluíram que apenas a *Cimicifuga racemosa* L. seria promissora para a terapêutica.

No Brasil, considera-se como fitoterápico, todo

*Autor correspondente: Daniel Merighi Iftoda Faculdade de Ciências da Saúde - FACIS, Bloco II, Curso de Farmácia - Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP - Rodovia do Açúcar, km 156 - Taquaral - CEP: 13400-911 - Piracicaba - SP, Brasil - Telefone/ Fax: (19) 3124-1515 - E-mail: dmiftoda@uol.com.br

medicamento feito exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais sendo várias as exigências estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para obtenção do registro de fitoterápico. A validação da eficácia e indicação terapêutica, por exemplo, é determinada através de uma lista de referências bibliográficas que confere aos fitoterápicos uma pontuação para cada bibliografia em que estiver incluso, sendo necessário um mínimo de seis pontos para obtenção do registro; quanto a determinação da segurança do uso é necessária a realização de estudos pré-clínicos de toxicidade que atendam às exigências estipuladas pelo Conselho Nacional de Saúde - CNS. Também é obrigatório a apresentação dos relatórios de produção e de controle de qualidade pelo fabricante (Brasil, 2004a; Brasil, 2004b).

Desse modo, o presente trabalho realizou levantamento bibliográfico de estudos pré-clínicos e clínicos que avaliam a correspondência das indicações terapêuticas contidas nas bulas de fitoterápicos comercializados no Brasil destinados ao tratamento dos sintomas relacionados à menopausa.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostragem

Após um levantamento realizado em uma farmácia pertencente a uma grande rede, que abrange a capital e o interior do estado de São Paulo, verificou-se quais são os produtos medicinais mais vendidos para o tratamento dos sintomas relacionados à menopausa, que contêm plantas medicinais.

Em seis dos medicamentos mais vendidos com esta indicação, as espécies de planta identificadas foram: *Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L. Estas três espécies, foram então eleitas para o estudo.

Metodologia

Foi pesquisado o número de especialidades incluídas no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2004/05 que continham as três espécies. As bulas encontradas neste

Tabela 1 - Indicação clínica proposta pelos laboratórios produtores dos medicamentos fitoterápicos feitos a partir das plantas *Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L. DEF 2004/05.

Plantas	Indicação contida na bula dos medicamentos fitoterápicos
<i>Cimicifuga racemosa</i> L. (N [*] =2)	Tratamento dos sintomas relacionados á menopausa, como ondas de calor, distúrbios do sono, labilidade emocional e atrofia genital; regulação dos ciclos menstruais, dismenorréia e cólicas pré- menstruais. (Total: 7 indicações)
<i>Trifolium pratense</i> L. (N [*] =1)	Alívio dos sintomas da menopausa, havendo melhora da incidência e severidade das ondas de calor, diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares pois provocava elevação HDL, inibição da agregação plaquetária, melhora da complacência arterial sistêmica e diminuição do grau de perda óssea em mulheres pré e peri-menopausadas. (Total: 7 indicações)
<i>Vitex agnus-castus</i> L. (N [*] =3)	Irregularidades do ciclo menstrual como metrorragia, oligomenorréia, polimenorréia e amenorreia secundária, síndrome pré-menstrual, principalmente sintomas como mastalgia, retenção líquida, dentre outras como, hiperprolactinemia e infertilidade ocasionada pela redução dos níveis de progesterona. (Total: 9 indicações)

*N = número de produtos comercializados

dicionário, foram utilizadas para verificar as indicações clínicas sugeridas pelo laboratório. Posteriormente, buscou-se o tipo de registro de cada produto, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Para a confirmação das indicações clínicas constantes na bula do produto para aquela espécie, levantou-se os trabalhos clínicos realizados com a mesma, utilizando-se como fonte de consulta, PubMed/Medline, e limitação, trabalhos clínicos randomizados, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Também foram avaliados os estudos pré-clínicos sobre a toxicidade para verificar a tolerabilidade dessas plantas, uma vez que a Resolução nº 48, de 16 março de 2004, prevê a apresentação de um relatório de toxicidade por parte da indústria farmacêutica como uma das exigências para obtenção do registro de medicamento fitoterápico. Para realização dessa busca, foram cruzados os termos "*Cimicifuga racemosa* L.", "*Trifolium pratense* L." e "*Vitex agnus-castus* L." com "toxicity".

RESULTADOS

Das plantas estudadas, a *Vitex agnus-castus* L. fazia parte de três medicamentos segundo o DEF 2004/05, a *Cimicifuga racemosa* L. de dois e *Trifolium pratense* L. apenas de um, estando todos esses produtos registrados, segundo a ANVISA, como fitoterápicos simples. A Tabela 1 mostra as indicações encontradas nas bulas desses medicamentos para as três plantas analisadas.

Ao realizar o levantamento bibliográfico no banco de dados científicos do Medline não foram encontrados trabalhos publicados do tipo meta análise e, embora tenham sido selecionados estudos pré-clínicos sobre toxicidade, nenhum desses referiam-se a determinação da segurança do uso dessas plantas como medicamento fitoterápico. Os estudos randomizados que não relacionavam a eficácia terapêutica com a indicação proposta pelo fabricante do fitoterápico não

Tabela 2 - Levantamento do número de estudos pré-clínicos (toxicidade), clínicos (randomizados e de meta-análise), sobre a *Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L., PubMed/Medline, Março 2006.

Plantas	Número de Estudos				
	Pré-clínicos	Clínicos	Randomizados	Meta-análise	Toxicidade
<i>Cimicifuga racemosa</i> L.	30	92	7	0	4
<i>Trifolium pratense</i> L.	55	48	10	0	5
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	4	24	5	0	0

Tabela 3 - Estudos clínicos randomizados feitos com a *Trifolium pratense* L. que relacionam a eficácia das indicações propostas pelos fabricantes que comercializam produtos contendo essa espécie vegetal, Medline/ PubMed, Março 2006.

Autor	Ano	País	Característica dos pacientes	Investigação da eficácia	Indicações comprovadas da bula
Blakesmith SJ et al.*	2003	Austrália	25 mulheres na pré-menopausa, entre 18 e 45 anos, praticante de exercícios físicos e com hábitos alimentares saudáveis, apresentando ciclo menstrual regulado. <i>Critério de exclusão:</i> histórico de doenças crônicas; hiperlipidemia; câncer na família; usuária de medicações que influenciam no metabolismo lipídico ou de contraceptivos orais, esteróides e suplementos de isoflavona.	Os resultados indicam que as isoflavonas purificadas derivadas do <i>Trifolium pratense</i> L. não têm efeito na homeostase do colesterol ou resistência de insulina, em mulheres pré-menopausa.	0
Howes et al.*	2003	Austrália	16 mulheres pós-menopausicas portadoras de diabetes tipo 2, tratadas com dietas ou hipoglicemiantes orais. <i>Critério de exclusão:</i> portadoras de doenças cardiovasculares capazes de interferir no estudo; consumidoras regulares de álcool (mais que 40g/dia); tabagistas; usuárias de antidepressivos tricíclicos; hipersensíveis a baixas doses de isoflavona; idade maior que 75 anos.	O suplemento da isoflavona do <i>Trifolium pratense</i> L. reduziu a pressão sistólica e diastólica sanguínea e melhorou a função endotelial basal em mulheres com Diabetes tipo 2 pós-menopausa	1
Teede et al.*	2003	Austrália	80 pacientes, sendo 46 homens e 34 mulheres, entre 45 e 75 anos de idade. <i>Critério de exclusão:</i> tabagistas; etilista; IMC maior ou igual a 34; hipertensos; hipercolesterolêmicos; diabéticos; pessoas com histórico de câncer na família; doença óssea crônica; hipersensíveis a soja e com hábitos alimentares, incorretos.	Em homens normotensivos e mulheres pós-menopausicas, as isoflavonas de <i>Trifolium pratense</i> L. enriquecidos com formononetin, reduziram a rigidez arterial e a resistência vascular.	1

* Estudos patrocinados pela Indústria Farmacêutica.

Avaliação da indicação dos fitoterápicos

Tabela 3 - Estudos clínicos randomizados feitos com a *Trifolium pratense* L. que relacionam a eficácia das indicações propostas pelos fabricantes que comercializam produtos contendo essa espécie vegetal, Medline/ PubMed, Março 2006. - Continuação

Autor	Ano	País	Característica dos pacientes	Investigação da eficácia	Indicações comprovadas da bula
Tice et al.	2003	USA	252 mulheres com sintomas da menopausa <i>Critério de exclusão:</i> vegetarianas e que consumissem soja mais de uma vez por semana; realizasse terapia com medicamentos que reduzem a absorção das isoflavonas, tais como antibióticos e antiácidos ou fizessem uso de hormônios por pelo menos três meses; portadoras de doenças gastrointestinais; ingestão de mais de duas doses de bebidas alcoólicas por dia; alérgicas a <i>Trifolium pratense</i> L. ou usuários regulares de suplementos dietéticos que contenham isoflavonas.	O estudo concluiu que os suplementos dietéticos derivados do <i>Trifolium pratense</i> L. não tiveram efeito clínico importante na redução de calores e outros sintomas da menopausa.	0
Campbell et al.*	2004	Reino Unido	16 mulheres pré-menopausa e sete mulheres pós-menopausa entre 25 e 65 anos. <i>Critérios de inclusão: Pré-menopausa:</i> não utilizar contraceptivos orais ou antibióticos nos últimos quatro meses; possuir ciclo menstrual regular de aproximadamente 28 dias. <i>Pós-menopausa:</i> não utilização contraceptivos orais ou antibióticos nos últimos 4 meses; amenorréia nos últimos 12 meses.	O estudo demonstra que a suplementação com isoflavonas do <i>Trifolium pratense</i> L. tem um efeito positivo sobre o colesterol HDL.	1
Howes et al.*	2004	Austrália	30 mulheres pós-menopausa <i>Critérios de exclusão:</i> usuárias de isoflavona de soja; vegetarianas; ingestão de duas doses de bebidas alcoólicas por dia; não possuir qualquer doença que influencie no estudo; pacientes com quadro grave de depressão; pacientes que fizessem uso nos últimos três meses de anticonvulsivos, antidepressivos, fenotiazina, benzodiazepínicos, derivados do ergot, ? -bloqueadores, antihipertensivos de ação central e drogas anticolinérgicas.	O suplemento de isoflavona não tem efeito a curto prazo na função cognitiva em mulheres pós-menopausa.	0
Nestel et al.*	2004	Austrália	34 mulheres pós-menopausa e 46 homens em idade média. <i>Critérios de inclusão:</i> não estar realizando tratamento com antibióticos, produtos isoflavonóides, ou suplementos por três meses; não estar fazendo terapia com estrogênio por 12 meses.	O uso das isoflavonas da <i>Trifolium pratense</i> L. enriquecidas com biochanin e formononetin reduziram o colesterol-LDL em homens, entretanto o mesmo resultado não foi significativo, nas mulheres.	0

* Estudos patrocinados pela Indústria Farmacêutica.

foram analisados no presente artigo (Tabela 2).

Para a espécie *T. pratense* L. foram encontrados sete estudos clínicos randomizados controlados que abordavam o uso da planta no tratamento dos sintomas da menopausa. Desses, dois trabalhos confirmam as indicações: elevação do HDL, principalmente quando enriquecida com outros produtos, redução da pressão sistólica e diastólica sanguínea, melhora da função endotelial em mulheres com Diabetes tipo 2 pós-menopausas e um quando enriquecida com formononetin reduz o tônus vascular, tanto para homens, quanto em mulheres pós-menopausadas. Esses estudos foram financiados pela indústria farmacêutica e três estudos não confirmam a indicação (Tabela 3).

Para a espécie *C. racemosa* o levantamento encontrou cinco trabalhos clínicos randomizados controlados sobre o

uso da planta para tratar os sintomas da menopausa. Em quatro deles confirmou-se a redução dos sintomas do climatério, sendo um com atuação no metabolismo ósseo, três nos sintomas vasomotores, um na redução da enxaqueca pré-menstrual; a atuação do extrato na atrofia genital não se confirmou (Tabela 4).

Foram encontrados três trabalhos de pesquisa clínica randomizada controlada com a espécie *Vitex agnus castus*, relacionados ao uso na terapêutica dos sintomas da menopausa. Destas um confirmou os efeitos da planta sobre a fase lútea pois diminui a liberação de prolactemia e normaliza os déficits de progesterona, e dois mostraram a redução da mastalgia e dos sintomas da síndrome pré-menstrual (Tabela 5).

Avaliação da indicação dos fitoterápicos

Tabela 4 - Estudos clínicos randomizados feitos com a *Cimicifuga racemosa* L. que relacionam a eficácia das indicações propostas pelos fabricantes que comercializam produtos contendo essa espécie vegetal, Medline/ PubMed, Março 2006.

Autor	Ano	País	Característica dos pacientes	Investigação da eficácia	Indicações comprovadas da bula
Burke et al.	2002	USA	49 mulheres, com idade entre 18 e 48 anos e que tinham enxaqueca diagnosticada á um ano. <i>Critério de exclusão:</i> paciente que não conseguiam diferenciar cefaléia de enxaqueca ou com histórico complexo de enxaqueca; usuárias de drogas profiláticas para o tratamento da enxaqueca nas últimas quatro semanas; portadoras de algum distúrbio psiquiátrico; grávidas; dependentes químicas.	<i>Cimicifuga racemosa</i> L. (50 mg/dia) reduziu o índice de enxaqueca menstrual em comparação ao grupo placebo.	1
Wuttke et al.	2003	Alemanha	62 mulheres pós-menopausicas <i>Critério de inclusão:</i> Mulheres entre 40 e 60 anos sem menstruar por pelo menos 6 meses, com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30.	<i>Cimicifuga racemosa</i> L. (40 mg/dia) mostrou-se eficaz no alívio dos sintomas do climatério e no metabolismo ósseo, entretanto não exerceu nenhum efeito com relação a atrofia urogenital.	1
Hernández & Pluchino	2003	Venezuela	136 pacientes com antecedentes de câncer de mama e com idade entre 32-52 anos. <i>Critério de exclusão:</i> histórico de outro tipo de neoplasia, além do câncer de mama; portadoras de doenças crônicas graves.	<i>Cimicifuga racemosa</i> L. (20 mg/dia) mostrou-se eficaz no alívio dos fogachos causados pela terapêutica com tamoxifeno.	1
Nappi et al.	2005	Itália	64 mulheres pós-menopausicas	O extrato aquoso isopropanólico da <i>Cimicifuga racemosa</i> L. (40 mg/dia) causou uma redução significativa dos fogachos e sintomas vasomotores no primeiro mês de tratamento. No terceiro mês de estudo, observou-se redução da ansiedade e depressão.	1
Osmers et al.	2005	Alemanha	304 mulheres pós-menopausicas. <i>Crítérios de Exclusão:</i> IMC maior que 28Kgfm ² , câncer, doenças que podem interferir na avaliação dos sintomas do climatério, usuária de drogas; Não estar realizando terapia de reposição hormonal nas últimas 4 semanas nem utilizando drogas não hormonais para sintomas do climatério.	O extrato isopropanólico da <i>Cimicifuga racemosa</i> L. (40 mg/dia) foi eficaz no alívio dos sintomas do climatério, principalmente nas mulheres onde a menopausa é precoce.	1

Tabela 5 - Estudos clínicos randomizados feitos com a *Vitex agnus-castus* L. que relacionam a eficácia das indicações propostas pelos fabricantes que comercializam produtos contendo essa espécie vegetal, Medline/ PubMed, Março 2006.

Autor	Ano	País	Característica dos pacientes	Investigação da eficácia	Indicações comprovadas da bula
Milewicz et al.	1993	Alemanha	52 mulheres com deficiência da fase lútea devido a hiperprolactinemia latente.	O estudo, revelou que a ingestão diária de 20 mg de <i>Vitex agnus</i> , na forma farmacêutica de cápsula, reduziu a liberação de prolactina após três meses de tratamento, além do encurtamento da fase lútea ser normalizado e os déficits da síntese de progesterona lútea serem eliminados, concluindo que a planta, demonstra ser um eficiente medicamento no tratamento das deficiências da fase lútea ocasionadas pela hiperprolactinemia latente.	1
Halaska et al.	1998	República Tcheca	97mulheres com mastalgia presente por, pelo menos cinco dias.	O extrato de <i>Vitex agnus</i> , apresentou tolerabilidade satisfatória e redução na mastalgia.	1
Schellenberg	2001	Alemanha	178 mulheres com idade maior ou igual á 36 anos, com síndrome pré-menstrual diagnosticada. <i>Crítério de exclusão:</i> estar realizando psicoterapia ou utilizar contraceptivos de forma inadequada; ser tabagista, etilista ou dependente de drogas; grávidas ou no período de amamentação.	O estudo, indicou que o extrato de <i>Vitex agnus-castus</i> L. é eficaz e bem tolerado para melhora dos sintomas da síndrome pré-menstrual.	1

DISCUSSÃO

A utilização de plantas medicinais na fabricação de medicamentos aumenta anualmente, entretanto seus usos e indicações ainda são feitos de forma empírica e não através de estudos clínicos controlados (Cechinel Filho & Yunes, 1998). Segundo a Resolução nº 48 de 16 de março de 2004 (Brasil, 2004a) os produtos fitoterápicos devem conter em sua bula informações seguras sobre as indicações, forma de utilização, interações, contra-indicações e efeitos adversos. Conforme Resolução nº 140 de 29 de maio de 2003, a bula é um documento legal sanitário, editado pelos laboratórios oficiais, com a finalidade de orientar o usuário do medicamento, visando o uso racional do mesmo.

As plantas avaliadas no presente trabalho (*Trifolium pratense* L., *Cimicifuga racemosa* L., *Vitex agnus-castus* L.) foram encontradas em seis medicamentos, descritos no DEF 2004/05, estando todos registrados, segundo a ANVISA, como fitoterápicos simples.

A *Trifolium pratense* L é utilizada para melhora da incidência e severidade das ondas de calor, diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares devido ao aumento do colesterol HDL, inibição da agregação plaquetária, melhora da complacência arterial sistêmica e diminuição do grau de perda óssea em mulheres pré e peri-menopausadas (DEF, 2004/2005).

Dos levantamentos realizados, dois estudos randomizados feitos com a *Trifolium pratense* L. (Howes et al., 2003; Teede et al., 2003) comprovaram a ação da planta na melhora da complacência arterial-sistêmica, entretanto Teede et al. (2003) relataram que a redução da resistência vascular arterial não era suficiente para a diminuição da pressão sanguínea, fato este contradito por Howes et al. (2003) que observaram uma queda da pressão sistólica e diastólica ao avaliar esta indicação em mulheres pós-menopausa portadoras do diabetes tipo 2.

Ao avaliar o uso dessa planta na redução do colesterol-HDL encontra-se uma controvérsia entre os estudos feitos por Blakesmith et al. (2003), Campbell et al. (2004) e Nestel et al. (2004), sendo que o primeiro estudo menciona que as isoflavonas purificadas da *Trifolium pratense* L. não possuem qualquer efeito no controle do colesterol, o segundo relata um aumento do HDL e a terceira pesquisa, revela uma redução significativa do colesterol - LDL apenas em homens, e não nas mulheres pós-menopausas.

Todavia, a principal indicação da *Trifolium pratense* L. de redução das ondas de calor em mulheres no climatério não foi comprovada nos estudos de Tice et al. (2003), Campbel et al. (2004), Howes et al. (2004), assim como não foi encontrada nenhuma pesquisa relacionada ao efeito dessa planta sob a agregação plaquetária e diminuição do grau de perda óssea em mulheres pré e peri-menopausadas. Esses fatos, deixam em dúvida a indicação proposta pelo fabricante colocando em risco os usuários desses medicamentos que muitas vezes os aderem sem receita médica (Iftoda et al., 2005).

Dentre as indicações propostas pelos fabricantes

dos dois produtos encontrados com a *Cimicifuga racemosa* L. estão a regulação dos ciclos menstruais, dismenorréia e cólicas pré- menstruais, além daquelas relacionados aos sintomas da menopausa. Na análise feita em estudos clínicos controlados, foi observado que a indicação para a redução dos sintomas relacionados a menopausa foi comprovada pelos autores Wutke et al. (2003), Hernandez & Pluchino (2003), Nappi et al. (2005) e Osmers et al. (2005). Dentre as pesquisas avaliadas também verificou-se a eficácia da planta na redução do índice de enxaqueca menstrual (Wuttke et al., 2003) além da diminuição significativa dos fogachos e outros sintomas vasomotores, minimização da ansiedade e depressão em mulheres pós-menopausa com seu uso prolongado (Nappi et al., 2005). Com os limites estipulados para realização desta pesquisa não foram encontrados trabalhos clínicos que comprovassem as indicações da planta para regulação dos ciclos menstruais, para o tratamento da dismenorréia e de cólicas pré-menstruais.

Segundo a bula dos três produtos fitoterápicos feitos com *Vitex agnus-castus* L., a mesma é indicada para irregularidades do ciclo menstrual como metrorragia, oliomenorréia, oligomenorréia, polimenorréia e amenorreia secundária, síndrome pré-menstrual, principalmente sintomas como mastalgia, retenção líquida, dentre outras como, hiperprolactinemia e infertilidade ocasionada pela redução dos níveis de progesterona. Halaska et al. (1998), comprovou seu uso na redução da mastalgia, caracterizada por um desconforto mamário (Speroff et al., 1995). Outra pesquisa, realizada por Milewicz et al. (1993) revela que a planta mostra ser eficiente no tratamento das deficiências da fase lútea ocasionadas pela hiperprolactinemia latente que é considerada a exagerada secreção de prolactina pela hipófise, fato este que acarreta em distúrbios ginecológicos importantes, como amenorréia (Piato, 2002). Finalmente, o autor Schellenberg (2001) sugere que a planta é eficaz e bem tolerada para melhora dos sintomas pré-menstruais, entretanto, não foram encontrados estudos randomizados que comprovassem a principal indicação proposta pelo fabricante, regular os ciclos menstruais.

Vale ressaltar que não foi possível avaliar quanto a segurança da *Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. e *Vitex agnus-castus* L., uma vez que nenhum dos trabalhos de toxicidade selecionados referiam-se a tolerabilidade dessas plantas. Os seis produtos estão registrados como fitoterápicos simples na ANVISA. Dos 15 estudos analisados, seis deles foram patrocinados pela indústria farmacêutica.

Esse levantamento nos indicou o panorama dos estudos que vem sendo realizados com plantas contidas em produtos fitoterápicos comercializados no Brasil. A maioria das indicações contidas nas bulas dos medicamentos contendo estas três plantas não tem respaldo em estudos clínicos randomizados controlados. Além disso, para essas três espécies não foram encontrados estudos de toxicidade nas bases científicas utilizadas, sugerindo mais pesquisas sobre teratogenicidade, tolerabilidade, segurança e ensaios clínicos que confirmem as indicações não respaldadas.

ABSTRACT

Cimicifuga racemosa L., *Trifolium pratense* L. and *Vitex agnus-castus* L.: the degree of correspondence between instructions supplied with herbal medical preparations and relevant scientific data.

More and more women are using herbal medicine as an alternative treatment during the menopause. However, in the most cases, these products have no known mechanism of action, nor even any clinical proof of efficacy. This study was conducted to evaluate the relation between the clinical recommendations and scientific research on three herbal therapy products sold for the relief of the effects of menopause, all of which enjoy high sales in the region of Piracicaba city (SP, Brazil). At the start of the study, a preliminary search was carried out to establish which products sold best in a pharmacy belonging to a big retail chain, and to list the medicinal plants present in those products. After that, the Brazilian Dictionary of Pharmaceutical Specialties (D.E.F. 2004-2005) was consulted to check all medicines containing at least one of the three medicinal plants selected (*Cimicifuga racemosa* L., *Trifolium pratense* L. and *Vitex agnus-castus* L.) and the records of the national regulatory body ANVISA were examined to check the list entries for these products. To study the safety in use and effectiveness of these plants as medicines, a search was conducted in the Medline scientific database for preclinical toxicity research and controlled randomized clinical trials that proved the therapeutic value of the plants. Among the results, not one study on the toxicity of these plants referred to their safe use as medicine. Regarding efficacy, just one out of seven uses for *C. racemosa* claimed by the manufacturer was confirmed by published work; two of the nine uses described in printed instructions for *V. agnus-castus* were backed by research, and for *T. pratense*, one in seven recommended uses was proved.

Keywords: menopause; plant therapy; medicinal plants; *Cimicifuga racemosa* L.; *Trifolium pratense* L.; *Vitex agnus-castus* L.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>. [26 out 2005].

Brasil. Resolução nº 140 de 29 de maio de 2003. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais da saúde. *Diário Oficial da União*, 2 de julho de 2003, Seção 1, p. 39.

Brasil. Resolução nº 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, 18 de março de 2004a. Disponível em URL: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230&word=resolu%C3%A7%C3%A3o>. [26 out 2005].

Brasil. Resolução nº 90 de 16 de março de 2004. Determina a publicação da 'Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos'. *Diário Oficial da União*, 18 de março de 2004b. Disponível em URL: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10242&word=resolu%C3%A7%C3%A3o>. [26 out 2005].

Blakesmith SJ, Lyons-Wall PM, George C, Joannou GE, Petocz P, Samman, S. Effects of supplementation with purified red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on plasma lipids and insulin resistance in healthy premenopausal women. *Br J Nutr* 2003; 89(4):467-74.

Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002; 56(6):283-8.

Campbell MJ, Woodside JV, Honour JW, Morton MS, Leatham AJ. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(1):173-9.

Cechinel Filho V, Yunes RA. Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais, conceitos sobre modificação para otimização da atividade. *Quím Nova* 1998; 21(1):99-105.

Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2004/05. Rio de Janeiro: Ed. Publ. Científicas; 2004, 929 p.

Ernest E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinácea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136(1):42-53.

Fernandes CE, Pereira Filho AS, Machado RB, editores. Consenso da (SOBRAC) Associação Brasileira de Climatério: "Terapêutica hormonal na peri e na pós menopausa". São Paulo: SOBRAC, 2004, 39p.

Halaska M, Raus K, Beles P, Martan A, Paithner KG. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynecol* 1998; 63(5):388-92.

Hernández, MG, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 14(44 Suppl.1):S59-65.

Howes JB, Tran D, Brillante D, Howes LG. Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(5):325-32.

Howes JB, Bray KL, Smerdley P, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric* 2004; 7(1):70-7.

- Iftoda, DM et al. A comparative study of uses of 17 medicinal plants according to the scientific literature. *Rev Bras Cienc Farm* 2005; 41(Suppl.1):213.
- Izzo AA, Di Carlo G, Borelli F, Ernest E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicine: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 89(1):1-14.
- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137(10):805-14.
- Maciel MAM, Pinto AC, Veiga Jr. VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Quím Nova* 2002; 25(3):429-38.
- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(7):752-6.
- Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Fachinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(1):30-5.
- Nestel P, Cehun M, Chronopoulos A, DaSilva L, Tedde H, McGrath B. A biochanin-enriched isoflavone from red clover lowered LDL cholesterol in men. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3):403-8.
- Osmers R, Fried M, Liske E, Schnitker J, Freudesntein J, Henneicke-vom Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt.1):1074-83.
- Piato, S. *Tratado de ginecología*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002. 1250p.
- Schellenberg, R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322(7279):134-7.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. 5.ed. São Paulo: Manole; 1995. 1069p.
- Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(6):1066-71.
- Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(2):207-14.
- Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med* 2005; 11(1):42-9.
- Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 14(44 Suppl.1):S67-77.