

Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos Fitoterápicos Elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana

Rodrigo Fernandes ALEXANDRE,
Fernanda Nath GARCIA & Cláudia Maria Oliveira SIMÕES*

*Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal de Santa Catarina. CEP 88.040-900, Florianópolis, Santa Catarina-SC, BRASIL.*

RESUMO. O uso da fitoterapia tem aumentado consideravelmente. Muitas vezes, estudos não científicos e a experiência popular são valorizados em preferência aos ensaios clínicos, que servem como suporte para as informações sobre indicações de uso, eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos. A fitoterapia baseada em evidências permite uma avaliação crítica do seu emprego, maximizando seus benefícios e minimizando seus riscos. Através dessa ferramenta, verificou-se que as evidências disponíveis, até o momento, justificam o uso do ginkgo no tratamento da claudicação intermitente, na doença de Alzheimer e na falta de memória e demência associadas com a idade. Há fortes evidências de eficácia do hipérico no tratamento da depressão leve a moderada. A kava é mais eficaz do que o placebo no tratamento sintomático da ansiedade. As evidências são fracas para a utilização da valeriana no tratamento dos distúrbios do sono.

SUMMARY. "Evidence-based Herbal Medicine. Part 1. Phytopharmaceuticals elaborated with ginkgo, St John's Wort, Kava and Valerian". Interest in the use of herbal products has grown significantly in the Western World. Many times non-scientific studies and traditional experiences of use are given more credit than clinical assays. The former may be considered as a support to obtain informations about uses, efficacy and safety of phytopharmaceuticals. Evidence-based herbal medicine allows a critic evaluation of its use as a therapeutic alternative, maximizing its benefits and minimizing its risks. For the phytopharmaceuticals presented here, the evidence available up to this moment show that the use of ginkgo is justified in the treatment of intermittent claudication, Alzheimer's disease, lack of memory and dementia associated with the age. There is strong evidence on the efficacy of St John's Wort in mild to moderate depression, and that Kava is more efficient than placebo in the symptomatic treatment of anxiety. There is not such a clear evidence coming from the application of valerian in sleeping disturbances.

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para a recuperação da saúde é uma prática generalizada, que foi sedimentando-se ao longo do tempo, sendo o resultado do acúmulo secular de conhecimentos empíricos sobre a ação dos vegetais por diversos grupos étnicos. O uso desses recursos é estimulado, muitas vezes, de maneira pouco criteriosa. Os conhecimentos empíricos acumulados no passado (tradição cultural) e os científicos desenvolvidos, ao longo do tempo, mostram que as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos podem, também, causar efeitos adversos, toxicidade e apresentar contra-indicações

de uso. O princípio de que o benefício advindo da utilização de um produto com finalidade medicamentosa deve superar seu risco potencial deve ser aplicado também aos produtos da medicina tradicional/popular ¹.

O desconhecimento pelos consumidores das informações mínimas necessárias ao uso correto de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos, e as dificuldades encontradas pelos profissionais da saúde para obtenção de informações de qualidade, tornam a fitoterapia um alvo fácil para a automedicação sem responsabilidade. Por isso, é importante que a utilização desses recursos terapêuticos seja também submetida à análise de risco/benefício ². Com re-

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterapia baseada em evidências, Ginkgo, Hipérico, Kava, Valeriana.

KEY WORDS: Evidence-based herbal medicine, Ginkgo, St John's wort, Kava, Valerian.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada.

lação ao benefício esperado, não somente a eficácia clínica deve ser avaliada, mas também a utilidade social do remédio em seu contexto cultural. Com relação ao risco potencial, é de vital importância que haja um corpo de evidências sobre o perfil de segurança dos medicamentos fitoterápicos para a redução dos riscos à saúde do paciente. Por isso é importante a aplicação de ferramentas que permitam uma avaliação crítica e racional dos ensaios clínicos sobre eficácia e segurança desses medicamentos.

A medicina baseada em evidências é uma destas ferramentas que permite a busca explícita das melhores evidências científicas disponíveis para nortear as decisões sobre os cuidados de saúde ³. Com isso desenvolve estratégias, tais como revisões sistemáticas e meta-análises de estudos clínicos, para a avaliação crítica das evidências disponíveis e para minimizar os erros de prevenção, diagnóstico, prognóstico e tratamento de doenças ⁴. A grande vantagem das revisões sistemáticas e das meta-análises é a minimização dos erros sistemáticos e dos vieses. Com isso geram-se as melhores evidências que fornecerão subsídios para a escolha de determinada terapia ⁵.

Estudos não científicos, o folclore e as práticas populares são, muitas vezes, utilizadas para se obter informações sobre indicações de uso, eficácia e segurança de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos ⁶. Esta forma de aquisição do conhecimento não deve ser desprezada, pois através das descobertas empíricas e com base nos conhecimentos acumulados pela medicina popular foram desenvolvidos alguns medicamentos amplamente utilizados na prática clínica. No entanto, os ensaios clínicos controlados, randomizados e duplos-cegos, conduzidos com medicamentos fitoterápicos trazem novos conhecimentos e são fontes de informações atualizadas, fidedignas e com padrões metodológicos que podem reduzir os riscos e as incertezas ¹.

Face ao aumento crescente do uso da fitoterapia, da existência de poucas pesquisas de qualidade nesta área em comparação com as intervenções da medicina convencional, e do difícil acesso à literatura sobre este assunto, surge uma questão muito importante e complexa: os medicamentos fitoterápicos são eficazes e seguros? É óbvio que cada medicamento fitoterápico deve ser julgado individualmente e generalizações devem ser evitadas ⁷.

Para garantir a melhor resposta à esta dúvida, os ensaios clínicos devem ser conduzidos de acordo com alguns requisitos fundamentais: a)

os medicamentos fitoterápicos devem ser elaborados com extratos padronizados, ou seja, com constituintes químicos conhecidos tanto do ponto de vista qualitativo como quantitativo; b) deve-se realizar um diagnóstico preciso dos pacientes a serem incluídos no ensaio; c) a população de estudo deve ser adequada para que os resultados possam ser extrapolados para a população total; d) os processos de randomização e cegamento devem ser adequados para minimizar os vieses e a superestimativa dos resultados. Portanto, somente trabalhos com metodologias adequadas podem ser agregados para formar um corpo de evidências clínicas e permitir a avaliação dos resultados, através de revisões sistemáticas e meta-análises ⁵.

Segundo Ernst ², muitos médicos adeptos da fitoterapia não se preocupam com as evidências disponíveis e afirmam que o crescimento e a forte aceitação dos medicamentos fitoterápicos pelos pacientes são provas suficientes de sua eficácia. Mas, nessa época de expansão da medicina baseada em evidências, não se deve ter dúvidas sobre a eficácia e a segurança de intervenções terapêuticas, incluindo aquelas com medicamentos fitoterápicos e, portanto, as provas da sua eficácia e segurança devem ser obtidas a partir de ensaios clínicos devidamente conduzidos ^{2,7}. No entanto, as evidências geradas por estes ensaios clínicos podem ser contraditórias, tornando-se necessária a realização de revisões sistemáticas e/ou meta-análises. Portanto, a medicina baseada em evidências torna-se um recurso útil e adequado, que quando aplicado à fitoterapia, estabelece as melhores evidências clínicas disponíveis para os medicamentos fitoterápicos elaborados com uma determinada planta medicinal, minimizando os possíveis riscos inerentes à sua utilização.

Assim, os princípios da medicina baseada em evidências são adequados para esta avaliação e, quando aplicados corretamente, podem fornecer informações concretas sobre o grau de evidências da eficácia de um determinado medicamento fitoterápico, colaborando assim para a tomada de decisão do médico no momento da sua prescrição, e do farmacêutico ou outro profissional da área da saúde, no momento de fornecer as informações necessárias com o mínimo de incertezas possíveis.

O objetivo deste trabalho foi obter as melhores evidências encontradas na literatura sobre a eficácia clínica e a segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), Hipérico (*Hypericum perforatum* L.),

Kava (*Piper methysticum* G. Forst.) e Valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

MÉTODOS

De acordo com um levantamento realizado junto às distribuidoras de medicamentos fitoterápicos para o Estado de Santa Catarina (Brasil) ⁸ e confirmado por dados recentes do mercado mundial desses produtos ⁹, os medicamentos fitoterápicos mais comercializados são elaborados com ginkgo, hipérico, kava, valeriana, alcachofra, castanha-da-índia, ginseng e maracujá. Nesta Parte 1 do trabalho serão abordados os quatro primeiros e na Parte 2, os quatro últimos.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica para a busca das melhores evidências externas de eficácia e segurança para os medicamentos fitoterápicos com ginkgo, hipérico, kava e valeriana. Para isso, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (através do PubMed) e COCHRANE COLLABORATION, sem restrição de data e idioma de publicação, e revisões sistemáticas e meta-análises dos ensaios clínicos, randomizados, duplos-cegos e controlados, realizados com medicamentos fitoterápicos elaborados com as plantas medicinais em questão. Além disso, foram realizadas buscas manuais de ensaios clínicos nas listas de referências de livros especializados e/ou dos artigos já localizados. Também foram consultados ensaios clínicos publicados após a publicação da última revisão sistemática e/ou meta-análise. Realizou-se, também, um levantamento bibliográfico para compilar as melhores informações sobre indicações terapêuticas, posologia, potenciais interações medicamentosas, possíveis efeitos adversos e contra-indicações. Estas informações foram obtidas de livros especializados, artigos de revisão, artigos originais de estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos, monografias da Comissão E ¹⁰, da ESCOP ¹¹ e da Organização Mundial da Saúde ¹².

RESULTADOS

Os resultados da pesquisa bibliográfica realizada para a avaliação clínica da eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), Hipérico (*Hypericum perforatum* L.), Kava (*Piper methysticum* L.) e valeriana (*Valeriana officinalis* L.) estão apresentados nas Tabelas 1-8.

DISCUSSÃO

Ginkgo

Os extratos secos padronizados de *Ginkgo biloba*, principalmente o EGb 761 e o LI 1370, são utilizados para a elaboração de medicamen-

tos fitoterápicos. De acordo com a Tabela 1, verifica-se que já foram conduzidas revisões sistemáticas e meta-análises dos ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança desses medicamentos nas suas principais indicações terapêuticas ^{13-18,21,22}.

Os resultados de uma revisão sistemática de oito ensaios clínicos demonstraram que o tratamento com tais extratos reduziu, de forma significativa, os sintomas característicos da insuficiência cerebral, quando comparado ao tratamento com placebo. Há possibilidade da ocorrência de vieses de publicação, pela possível existência de estudos que não foram publicados ¹³. A comparação dos resultados de cinco ensaios realizados com o mesilato de dihidroergotoxina (4,5 mg/dia) e o extrato padronizado de ginkgo EGb 761 (120 mg/dia), durante seis meses, mostrou que ambos têm perfis semelhantes de eficácia no tratamento sintomático da insuficiência cerebral ³⁸. Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos mostrou que do extrato padronizado de ginkgo LI 1370 reduziu, de forma significativa, os sintomas da insuficiência cerebral, mas como esta é uma doença complexa, com muitos sinais clínicos, recomenda-se o desenvolvimento de novos ensaios clínicos, para a confirmação da sua eficácia terapêutica ¹⁴.

O ginkgo é também amplamente estudado como alternativa terapêutica nas demências do tipo Alzheimer e multi-infarto. Os resultados de uma meta-análise de quatro ensaios clínicos mostraram que o extrato padronizado de ginkgo EGb 761 produziu um efeito positivo significativo sobre a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer ¹⁵. Esses resultados foram comparáveis aos do donepezil, um inibidor da colinesterase utilizado no tratamento desta doença ³⁹. Mais recentemente, uma revisão concluiu que o extrato padronizado de ginkgo EGb 761 e os inibidores da acetilcolinesterase de segunda geração (donepezil, rivastigmina e metrifonato) são igualmente eficazes no tratamento da demência leve a moderada ⁴⁰. Um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, demonstrou que o extrato padronizado de ginkgo EGb 761 foi eficaz na melhora da performance cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada ⁴¹. Segundo a revisão de Schulz (2003) ⁴², devido as limitadas opções terapêuticas para o tratamento da demência do tipo Alzheimer, o tratamento com o extrato padronizado de ginkgo EGb 761 parece ser a alternativa terapêutica de escolha em comparação com os inibidores da acetilcolinesterase.

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio	Conclusão	Referência
Insuficiência cerebral em idosos	Revisão sistemática	8	Superior ao placebo, mas com possíveis vieses de publicação	13
	Meta-análise	11	Superior ao placebo	14
Demência do tipo Alzheimer	Meta-análise	4	Efeitos clínicos significativos e superiores ao placebo	15
Demências do tipo Alzheimer e multi-infarto	Revisão sistemática	9	Superior ao placebo na redução da deterioração cognitiva. Possíveis vieses de publicação	16
Claudicação intermitente	Meta-análise	8	Aumento significativo da distância percorrida sem dor	17
Zumbido	Revisão sistemática	5	Fraca evidência de eficácia e superestimação dos resultados	18
	Ensaio clínico	1	Resultados negativos	19
	Ensaio clínico	1	Resultados promissores com necessidade de condução de novos ensaios clínicos	20
	Meta-análise	6	Fraca evidência de eficácia	21
Melhora da memória em indivíduos saudáveis, com menos de 60 anos	Revisão sistemática	9	Falta de evidências clínicas e resultados inconsistentes	22

Tabela 1. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base de extratos padronizados de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.).

Contudo, uma revisão sistemática encontrou resultados contraditórios em relação à eficácia de extratos padronizados de ginkgo no tratamento sintomático da demência do tipo Alzheimer e multi-infarto. Coletivamente, os resultados dos nove ensaios clínicos incluídos foram promissores, mas devido à baixa qualidade metodológica de alguns estudos individuais, justifica-se a condução de novos ensaios para gerar um corpo de evidências que justifique o uso dos extratos padronizados de ginkgo no retardo da deterioração clínica na demência ¹⁶.

Pittler e Ernst (2000) ¹⁷ avaliaram a eficácia dos extratos padronizados de ginkgo no tratamento da claudicação intermitente, indicando uma diferença significativa no aumento da distância percorrida sem dor pelos pacientes tratados com tais extratos, em relação aos tratados com placebo. Esses resultados foram comparados com aqueles obtidos nos ensaios clínicos conduzidos com a pentoxifilina e o cilostazol (fármacos aprovados pelo FDA para tratamento da claudicação intermitente). Um estudo comparativo entre a pentoxifilina e o extrato EGb 761

mostrou resultados similares, verificados através do aumento das distâncias total e máxima percorridas sem dor pelos pacientes ⁴³. Essas fortes evidências justificam a indicação de medicamentos fitoterápicos à base deste extrato padronizado de ginkgo no tratamento da claudicação intermitente ⁴⁴.

O zumbido é a percepção de sons na ausência de um estímulo externo ⁴⁵ e que acomete 6-14% da população mundial ⁴⁶. Muitas opções de tratamento são utilizadas, tais como antagonistas dos canais de cálcio, anticonvulsivantes ou antidepressivos, além de técnicas psicofisiológicas e psicoterapêuticas, mas nenhuma delas apresenta resultados consistentes e/ou causam efeitos adversos ⁴⁷. Uma revisão sistemática de cinco ensaios clínicos mostraram resultados promissores, mas as evidências disponíveis são fracas para permitir uma conclusão definitiva da eficácia do extrato EGb 761 no tratamento do zumbido crônico, havendo necessidade da condução de novos ensaios clínicos com metodologias mais rigorosas e consistentes em termos de avaliação da eficácia terapêutica, com doses e formas far-

macêuticas padronizadas, com critérios explícitos de classificação dos pacientes e com maior precisão diagnóstica¹⁸. Mais recentemente foram publicados outros dois ensaios clínicos, randomizados, duplos-cegos e comparados com placebo, que também mostraram resultados promissores, mas inconsistentes, em relação à eficácia dos extratos LI 1370¹⁹ e EGb 761²⁰ no tratamento do zumbido crônico. Recentemente, foi publicada uma meta-análise de seis ensaios clínicos que, novamente, mostrou que os extratos padronizados de ginkgo não podem ser considerados uma alternativa eficaz no tratamento de pacientes com zumbido²¹.

Com relação ao uso do ginkgo para melhorar as funções cognitivas de indivíduos adultos saudáveis, a revisão sistemática conduzida por Canter e Ernst (2002)²² mostrou que os resultados dos nove ensaios clínicos disponíveis até o momento, são insuficientes e apontam para a falta de evidências clínicas que justifiquem a utilização dos extratos padronizados de ginkgo na melhora das funções cognitivas de indivíduos saudáveis, com menos de 60 anos.

Em relação à segurança (Tabela 2), considera-se que os medicamentos elaborados com extratos padronizados de ginkgo são seguros e com uma ampla faixa terapêutica, mas devido à potencial ação antagonista do fator de ativação plaquetária (FAP) e das possíveis reações hemorrágicas, esses medicamentos devem ser utilizados com atenção em pacientes tratados com anticoagulantes ou antiplaquetários⁴⁸⁻⁴⁹. Alguns relatos de casos mostram o aparecimento de efeitos adversos graves pela interação do ginkgo com ácido acetilsalicílico⁵⁰, varfarina⁵¹, paracetamol e ergotamina/caféina⁵², e trazodona⁵³, e um caso de morte pela administração concomitante de ginkgo e ibuprofeno⁵⁴.

Hipérico

As meta-análises e as revisões sistemáticas dos ensaios clínicos²³⁻²⁷ (Tabela 3) mostram a

eficácia e segurança dos extratos padronizados de hipérico, principalmente o LI 160, para o tratamento sintomático da depressão leve a moderada. A maioria dos ensaios clínicos indicou que o hipérico é mais eficaz do que o placebo e, também, há evidências clínicas de que seja tão efetivo quanto os antidepressivos tricíclicos clássicos usados no tratamento sintomático dos distúrbios depressivos^{24,27-29}. No entanto, ainda não está definido se os extratos padronizados de hipérico, principalmente o LI 160, possuem o mesmo perfil de eficácia dos fármacos inibidores seletivos de recaptação da serotonina, devido às inconsistências dos ensaios clínicos que compararam estas duas formas de tratamento da depressão^{30,32,33}. A grande vantagem dos medicamentos fitoterápicos à base do extrato padronizado de hipérico é a sua maior segurança em relação ao placebo e, também, aos antidepressivos de referência, tais como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptação da serotonina²⁵⁻²⁷. Como monoterapia, portanto, pode ser uma alternativa apropriada para o tratamento sintomático de pacientes com depressão leve a moderada. Porém, para o tratamento da depressão grave, as evidências clínicas disponíveis são insuficientes para justificar tal uso⁵⁵.

Em relação aos efeitos adversos existe a possibilidade de ocorrer aumento da fotossensibilidade em pacientes pré-dispostos, devendo-se evitar a co-administração de medicamentos fitoterápicos à base de hipérico e outros medicamentos potencialmente fotossensibilizantes⁵⁶. O uso de medicamentos à base de hipérico juntamente com outros medicamentos, pode implicar em inúmeras interações clinicamente importantes, pois podem ocorrer alterações das concentrações plasmáticas e dos efeitos terapêuticos dos mesmos. A indução da isoforma 3A4 do sistema de enzimas do citocromo P450 é o principal mecanismo envolvido nessas interações medicamentosas⁵⁷⁻⁵⁹. Além disso, foi demonstrado que a hiperforina é um potente ligante do re-

Indicação terapêutica	Doenças vasculares periféricas e insuficiência cerebral
Posologia	120-240 mg, divididos em 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Baixa frequência de efeitos adversos. Podem ocorrer efeitos gastrintestinais, cefaléia, tontura, distúrbios cardiovasculares e do sono e hipersensibilidade cutânea.
Contra-indicações	Durante a gravidez, lactação e por crianças menores de 12 anos
Interações medicamentosas	Não induz as enzimas microsossomais do sistema P450, mas pode causar interações medicamentosas com varfarina, ácido acetilsalicílico e trazodona.

Tabela 2. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base de extratos padronizados de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.).

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Depressão leve a moderada	Revisão sistemática	12	Superior ao placebo e similar a imipramina e amitriptilina	23
	Meta-análise	23	Superior ao placebo e similar a imipramina e amitriptilina	24
	Revisão sistemática	6	Superior ao placebo, mas não similar a imipramina e amitriptilina. Falta de evidências de eficácia na depressão grave	25
	Meta-análise	6	Superior ao placebo, mas não similar a imipramina e amitriptilina. Condução de novos ensaios para avaliar a eficácia na depressão grave.	26
	Revisão sistemática	8	Superior ao placebo. Similar a imipramina e amitriptilina em doses subterapêuticas.	27
	Ensaio clínico	1	Superior ao placebo e a imipramina	28
	Ensaio clínico	1	Superior a imipramina	29
	Ensaio clínico	1	Similar a fluoxetina	30
	Ensaio clínico	1	Fortes evidências de eficácia e segurança	31
	Ensaio clínico	1	Superior a sertralina	32
Ensaio clínico	1	Superior ao placebo, mas não a sertralina	33	

Tabela 3. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de hipérico (*Hypericum perforatum* L.).

ceptor nuclear responsável pela expressão do CYP3A4^{60,61}. Como a magnitude das interações medicamentosas nos relatos clínicos é maior do que aquelas verificadas nos ensaios *in vitro*, há a hipótese da alteração da expressão da glicoproteína-P⁶²⁻⁶⁴, cuja expressão aumentada caracteriza-se pela redução acentuada da biodisponibilidade de certos substratos para essa proteína, tais como os inibidores da protease e os imunossupressores⁶⁴⁻⁶⁶. Portanto, via esses dois mecanismos, a administração concomitante de extratos de hipérico pode reduzir a concentração plasmática de alguns fármacos, tais como digoxina (cardiotônico)^{67,68}, sinvastatina (inibidor da HMGCoA-redutase)⁶⁹, amitriptilina (antidepressivo tricíclico)^{70,71}, sertralina (antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina)^{72,73}, varfarina (anticoagulante oral)⁷⁴, indinavir (inibidor da protease do HIV)⁷⁵, teofilina (broncodilatador)⁷⁶, ciclosporina⁷⁷⁻⁸⁰ e tacrolimus⁸¹ (imunossupressores), alprazolam (benzodiazepínico)⁸² e contraceptivos orais^{74,83-85} (Tabela 4). A possível interação medicamentosa entre o hi-

périco e esses contraceptivos pode resultar em sangramentos, e até mesmo em gravidez indesejada^{65,83,86}.

Kava

As evidências geradas até o momento, pelas revisões sistemáticas e meta-análises dos ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostram que os extratos secos de kava, padronizados em kavalactonas, foram mais eficazes do que o placebo no tratamento sintomático da ansiedade (Tabela 5). Contudo, a maioria dos ensaios clínicos foi desenvolvida por um período de tratamento máximo de dois meses e, portanto, deve-se investigar tal uso por um período maior. Além disso, verificou-se que muitos ensaios foram conduzidos empregando-se metodologias inadequadas e ineficazes^{34,35}. Desta forma, fica claro que, mesmo tratando-se de produtos com grande volume de vendas⁹, há necessidade de se realizar estudos clínicos rigorosos que possam detectar com precisão sua eficácia e segurança⁸⁷.

Indicação terapêutica	Tratamento sintomático da depressão leve a moderada
Posologia	900 mg, divididos em 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Raros e similares, quando comparados aos dos pacientes tratados com placebo, mas menos freqüentes do que aqueles tratados os antidepressivos clássicos. Pode causar fotossensibilidade com doses superiores a 3600 mg/dia.
Contra-indicações	Durante a gravidez e/ou lactação
Interações medicamentosas	Pode alterar a concentração plasmática da digoxina, amitriptilina, indinavir, ciclosporina, tacrolimus, varfarina, teofilina, etinilestradiol, alprazolam, antineoplásicos e fenitoína. Pode ocorrer síndrome serotoninérgica pela associação com fármacos antidepressivos.

Tabela 4. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de hipérico (*Hypericum perforatum* L.).

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Ansiedade	Revisão sistemática	4	Superior ao placebo, mas com possível superestimação dos resultados	34
	Meta-análise	3	Superior ao placebo, mas com possível superestimação dos resultados	34
	Revisão sistemática	5	Superior ao placebo	35
	Meta-análise	6	Superior ao placebo	35

Tabela 5. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de kava (*Piper methysticum* G. Forst.).

Indicação terapêutica	Tratamento da ansiedade generalizada
Posologia	300 mg, divididos em 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Geralmente raros, mas podem ocorrer distúrbios estomacais, agitação, tremor, cefaléia, cansaço, distúrbios visuais e coloração amarelada da pele, unhas e cabelos. Hepatotoxicidade com doses acima de 100x a dose terapêutica
Contra-indicações	Durante a gravidez e/ou lactação, e por pacientes com depressão endógena.
Interações medicamentosas	Aumento da concentração plasmática de benzodiazepínicos, bromocriptina, pergolida, pramipexol, levodopa e amantadina. Redução da concentração plasmática das fenotiazinas.

Tabela 6. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de kava (*Piper methysticum* G. Forst.).

Devido aos relatos de hepatotoxicidade ⁸⁸⁻⁹⁸ e as possíveis interações com outros fármacos (Tabela 6), medicamentos fitoterápicos à base de kava devem ser somente utilizados sob supervisão médica e orientação farmacêutica. Stevinson e colaboradores (2002) ⁸⁷ incluíram, numa revisão sistemática sobre segurança de kava, um relatório do Centro Internacional de Monitoramento de Fármacos da Organização Mundial

da Saúde sobre os casos de efeitos adversos ocorridos em pacientes tratados com produtos à base de kava. No entanto, não foi estabelecida, para todos os casos, uma causalidade entre a utilização de preparações à base de kava e a hepatotoxicidade, pois a descrição de muitos desses casos e as características dos produtos utilizados eram insuficientes. Inclusive, alguns dos indivíduos envolvidos haviam ingerido kava em

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Hipnótico e sedativo	Revisão sistemática	9	Falta de evidências de eficácia	36
Ansiolítico	Revisão narrativa	5	Falta de evidências de eficácia	37

Tabela 7. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos de valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

Indicação terapêutica	Sedativo e para o tratamento dos distúrbios do sono.
Posologia	400-900 mg/dia dos extratos aquoso e etanólico.
Efeitos adversos	O perfil de segurança deve ser melhor avaliado. Podem ocorrer tonturas, cefaléia, indisposição gástrica, alergias de contato e midríase.
Contra-indicações	Durante a gravidez e/ou lactação.
Interações medicamentosas	Potencial interação com fármacos depressores do sistema nervoso central, tais como barbitúricos, anestésicos e benzodiazepínicos.

Tabela 8. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos de valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

doses acima de 100X a dose terapêutica. Assim, apesar das evidências disponíveis sobre segurança serem limitadas, os dados sugerem que a kava é geralmente bem tolerada quando utilizada na dosagem recomendada, e fica clara a necessidade de se desenvolver mais estudos para a determinação da natureza e da frequência desses possíveis efeitos adversos ⁸⁷.

Valeriana

As evidências geradas até o momento por uma revisão sistemática dos ensaios clínicos disponíveis ³⁶ (Tabela 7), mostram que os extratos de valeriana apresentam resultados promissores como uma alternativa terapêutica nos distúrbios do sono. Mas, devido aos problemas metodológicos dos ensaios individuais e os resultados conflitantes, as evidências de eficácia disponíveis são consideradas fracas para justificar o uso da valeriana no tratamento dos distúrbios do sono, indicando a necessidade da realização de novos ensaios clínicos. Os efeitos adversos são considerados raros e leves, mas devem ser melhor avaliados, pois foram descritos somente após tratamento a curto prazo (até 28 dias de tratamento, Tabela 8). A valeriana apresenta potenciais interações com fármacos que também atuam no sistema nervoso central, pois podem ocorrer efeitos aditivos, sinérgicos e/ou antagônicos e, assim, causar potencialização ou redução dos efeitos sedativos destes fármacos ⁹. Isto é muito importante pelo fato de que um

grande número de pessoas utiliza medicamentos com ação no sistema nervoso central e se auto-medica com medicamentos fitoterápicos à base de valeriana ⁹⁹.

CONCLUSÃO

A fitoterapia baseada em evidências enfatiza a necessidade da avaliação crítica das informações sobre medicamentos fitoterápicos. Esta revisão bibliográfica avaliou e sistematizou as melhores evidências externas obtidas na literatura sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com ginkgo, hipérico, kava e valeriana. As evidências clínicas disponíveis sugerem a eficácia do ginkgo no tratamento sintomático da claudicação intermitente, da doença de Alzheimer e da falta de memória e demência associadas com a idade, mas não justificam seu uso no tratamento do zumbido e da falta de memória em pessoas saudáveis, com menos de 60 anos. Há fortes evidências de eficácia do hipérico no tratamento da depressão leve a moderada. A kava é mais eficaz do que o placebo no tratamento sintomático da ansiedade, mas devem ser conduzidos novos ensaios clínicos por um período maior que dois meses de tratamento. As evidências indicam resultados promissores para a utilização da valeriana no tratamento dos distúrbios do sono, mas devem ser conduzidos novos ensaios clínicos corrigindo as falhas metodológicas dos estudos disponíveis.

Agradecimentos. O primeiro autor agradece à CAPES/MEC pela concessão da bolsa de Mestrado. F.N. Garcia é Bolsista de Iniciação Científica do Programa PIBIC/CNPq/UFSC. C.M.O.Simões é Bolsista de Produtividade em Pesquisa (1C) do CNPq/MCT, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simões, C.M.O., L.A. Mentz, E.P. Schenkel, B.E. Irgang & J.R. Stehmann (1998) *"Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul"*, Editora da Universidade/UFRGS, Porto Alegre, ed. 5.
2. Ernst, E. (1999) *Pharm. News.* **6**: 17-20.
3. Atallah, A.N. & A.A Castro. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/suplem/cochrane/ebm.htm>>. Acesso em: 18 dez. 2003.
4. Easterbrook, P.J., J.A. Berlin, R. Gopalan & D.R. Matthews (1991) *Lancet.* **337**: 867-72.
5. Ernst, E. (2001) *Med. J. Aust.* **175**:175.
6. Rotblatt, M. & I. Ziment (2002) *"Evidence-based herbal medicine"*, Hanley & Belfus, Philadelphia.
7. Ernst, E. (2001) *Diabetes Res. Wellness Found.* **3**: 1-3.
8. Alexandre, R. F. (2004) Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia/Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.
9. Sparreboom, A., M.C. Cox, M.R. Acharya & W.D. Figg (2004) *J. Clin. Oncol.* **22**: 2489-503.
10. Blumenthal, M., A. Goldberg & J. Brinckmann (2000) *"Herbal Medicine: Expanded Commission E monographs"*. American Botanical Council, Austin.
11. ESCOP (1997) *"Monographs on the medicinal uses of plant drugs"* Exeter, UK.
12. World Health Organization (1999) *"WHO monographs selected medicinal plants"*. Geneva: WHO.
13. Kleijnen, J., & P. Knipschild (1992) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **34**: 352-8.
14. Hopfenmüller, W. (1994) *Arzneimittelforschung.* **44**: 1005-13.
15. Oken, B.S., D.M., Storzbach & J.A. Kaye (1998) *Arch. Neurol.* **55**: 1409-15.
16. Ernst, E & M.H. Pittler (1999) *Clin. Drug. Invest.* **17**: 301-8.
17. Pittler, M. H & E Ernst (2000) *Am. J. Med.* **108**: 276-81.
18. Ernst, E & C. Stevinson (1999) *Clin. Otolaryngol.* **24**: 1 64-7.
19. Drew, S & E. Davies (2001) *Brit. Med. J.* **322**: 1-6.
20. Morgenstern, C & E. Biermann (2002) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **40**: 188-97.
21. Rejali, D., A. Sivakumar & N. Balaji (2004) *Clin. Otolaryngol.* **29**: 226-31.
22. Canter, P.H & E. Ernst (2002) *Psychopharmacol. Bull.* **36**: 108-23.
23. Ernst, E (1995) *Phytomedicine.* **2**: 47-71.
24. Linde, K., G. Ramirez, C.D. Mulrow, A. Pauls, W. Weidenhammer & D. Melchart (1996) *Brit. Med. J.* **313**: 253-8.
25. Stevinson, C & E. Ernst (1999) *Eur. Neuropsychopharmacol.* **9**: 501-5.
26. Kim, H. L.; J. Streltzer & D. Goebert (1999) *J. Nerv. Ment. Dis.* **187**: 532-8.
27. Gaster, B & J. H. Holroyd (2000) *Arch.Intern. Med.* **160**: 152-6.
28. Phillip, M., R. Kohnen & K. O Hiller (1999) *Brit. Med. J.* **319**: 1534-9.
29. Woelk, H (2000) *Brit. Med. J.* **321**: 536-9.
30. Schrader, E (2000) *Int. Clin. Psychopharmacol.* **15**: 61-8.
31. Lecrubier, Y., G. Clerc, R. Didi & M. Kieser (2002) *Am. J. Psychiatry.* **59**: 1361-6.
32. Brenner, R & V. Azbel (2000) *Clin. Ther.* **22**: 411-9.
33. Hypericum Depression Trial Study Group (2002) *J. Am. Med. Assoc.* **287**: 1807-14.
34. Pittler, M.H & E. Ernst (2000) *J. Clin. Psychopharmacol.* **20**: 84-9.
35. Pittler, M.H & E. Ernst (2002) *Perfusion.* **15**: 474-81.
36. Stevinson C & E. Ernst (2000) *Sleep Med.* **1**: 91-9.
37. Hadley, S & J.J. Petry (2003) *Am. Fam. Physician.* **67**: 1755-8.
38. Gerhardt, G., K. Rogalla & J. Jaeger (1990) *Fortsch. Med.* **108**: 384-8.
39. Rogers, S. L., M.R. Farlow, R.S. Dooby, R. Mohs & L.T. Friedhoff (1998) *Neurology.* **50**: 136-45.
40. Wettstein, A (2000) *Phytomedicine.* **6**: 393-401.
41. Le Bars, P.L.F.M. Velasco, J.M. Ferguson, E.C. Dessain & M. Kieser (2002) *Neuropsychobiology.* **45**: 19-26
42. Schulz, V (2003) *Phytomedicine.* **10**:74-9.
43. Böhmer D. S., P. A, Kalinski & P. Szögy (1988) *Herz Kreislauf.* **20**: 5-8.
44. Jacoby, D & E.R. Mohler (2004) *Drugs.* **64**: 1657-70.
45. Hazell, J.W. P & P.J. Jastreboff (1990) *J. Otolaryngol.* **19**: 1-5.
46. Axelsson, A & A. Ringdhal (1989) *Br. J. Audiol.* **23**: 53-62.
47. Wilhelm, T.; R.O. Seidl & A. Ernst (1998) *Med. Monatsschr. Pharm.* **21**: 336-44.
48. Miller, L (1998) *Arch. Intern. Med.* **158**: 2200-11.
49. Izzo, A.A & E. Ernst (2001) *Drugs.* **61**: 2163-75.
50. Rotblatt, M. & I. Ziment (2002) *"Evidence-based herbal medicine"*. Philadelphia: Hanley & Belfus.
51. Matthews, M. K (1998) *Neurology.* **50**: 1933-4.
52. Rowin, J & Lewis, S. L (1996) *Neurology.* **46**: 1775-6.
53. Galluzzi, S., O. Zanetti, M. Trabucchi & G. B., Frisoni (2000) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **68**: 679-80.
54. Meisel, C., A. Johne, I. Roots (2003) *Atherosclerosis.* **167**: 367.

55. Shelton, R.C., M.B., Keller, A. Geselenberg, D.L. Dunner, R. Hirschfield, M.E. Thase, J. Russel, R.B. Lydiard, P. Crits-Cristoph, R. Gallop, L. Todd, D. Hellerstein, P. Goodnick, G. Keitner, S. Stahl & U Halbreich (2001) *J. Am. Med. Assoc.* **285**: 1978-86.
56. Ernst, E., M.H. Pittler, C. Stevinson & A. White (2001) "The desktop guide to complementary and alternative medicine". London: Mosby.
57. Markowitz, J.S., C.L. De Vane, D.W. Boulton, S.W. Carson, Z. Nahas & S.C. Risch (2000) *Pharmacol. Lett.* **66**: 133-9.
58. Obach, R.S (2000) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **294**: 88-95.
59. Roby, C.A., G.D., Anderson, E. Kantor, D.A. Dryer & A.H. Burstein (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **67**: 451-7.
60. Moore, L.B., B. Goodwin, S.A. Jones, G.B. Wiseley, C.J. Serabji-Singh, T.M. Willson, J.L. Collins & S.A. Kliewer (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**: 7500-2.
61. Bertilsson, G., H. Heidrich & K. Svensson (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95**: 1208-14.
62. Dürr, D., B. Stieger, G.A. Kullk-Ublick, K.M. Rentsch, H.C., Steinert, P.J. Meier & K. Fattinger (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**: 598-604.
63. Piscitelli, S., A.H. Burstein, D. Chaitt, R.M. Alfaro, J. Falioon (2000) *Lancet.* **355**: 547-8.
64. Hennessey, M., D. Kelleher, J. P. Spiers, M. Barry, P. Kavanagh, D. Back, F. Mulcahy & J. Feely (2002) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**: 75-82.
65. Zhou, S., E. Chan, S. Pan, M. Huang & E.J.D. Lee (2004) *J. Psychopharmacol.* **18**: 262-76.
66. Izzo, A.A & E. Ernst (2001) *Drugs.* **61**: 2163-75.
67. Johne, A., J. Brockmüller, S. Bauer, A. Maurer, M. Langheinrich & I. Roots (1999) *Clin. Pharmacol. Ther.* **66**: 338-45.
68. Mueller, S.C., B. Uehleke, H. Woehling, M. Petzsch, J. Majcher-Pesynska, E. M. Hehl, H. Sievers, B. Frank, A.K. Riethling & B. Drewelow (2004) *Clin. Pharmacol. Ther.* **75**: 546-57.
69. Sugimoto, K., M. Ohmori, S. Tsuruoka, K. Nishiki, A. Kawaguchi & K. Harada (2001) *Clin. Pharmacol. Ther.* **70**: 518-24.
70. Roots, I., A. Johne, J. Schmider, J. Brockmüller, A. Maurer, E. Stömer & F. Donath (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **67**: 159.
71. Johne, A., J. Schmider, J. Brockmoller, A. M. Stadelmann, E. Storer, Bauer, S., G. Scholler, M. Langheirinch & I. Roots (2002) *J. Clin. Psychopharmacol.* **22**: 46-54.
72. Bardenel, D. M., B. Yusufi, D. O'Shea & C.J. Bench (2000) *J. Psychopharmacol.* **14**: 84-6.
73. Spinella, M & L.A. Eaton (2002) *Brain. Inj.* **16**: 359-67.
74. Yue, Q. Y., C. Bergquist & B. Gerden (2000) *Lancet.* **355**: 576-77.
75. Piscitelli, S., A.H. Burstein, D. Chaitt, R. M. Alfaro & J. Falioon (2000) *Lancet.* **355**: 547-8.
76. Nebel, A., B., B.J. Schneider; R.K. Baker & D.J. Kroll (1999) *Ann. Pharmacother.* **33**: 502.
77. Barone, G.W.; B.J. Curley, B.L. Ketel, M.L. Lightffot & S.R. Abul-Ezz (2000) *Ann. Pharmacother.* **34**: 1013-16.
78. Karliova, M., U. Treichel, M. Malago, A. Frilling, G. Gerken & C.E. Broelsch (2000) *J. Hepatol.* **33**: 853-5.
79. Mai, I., H. Jünger, K. Budde, A. Johne, H. Brockmüller, H.H. Neumayer & I. Roots (2000) *J. Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 500-2.
80. Ruschitzka, F., P. J. Meier, M. Turina, T. F. Lüscher & G. Noll (2000) *Lancet.* **355**: 548-9.
81. Bolley, R., C. Zulke, M. Kammerl, M. Fischereider & B. K. Kramer (2002) *Transplantation.* **73**: 1009.
82. Markowitz, J.S., C.L. De Vane, D.W. Boulton, S.W. Carson, Z. Nahas & S.C. Risch (2000) *Pharmacol. Lett.* **66**: 133-9.
83. Ernst, E (1999) *Lancet.* **354**: 2014-5.
84. Murphy, P.A (2002) *J. Midwifery. Womens Health.* **47**: 447-50.
85. Schwarz, U.I., B. Büschel & W. Kirch (2003) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **55**: 112-3.
86. Stephen, D. H., W. Zaiqi, S.M. Huang, M.A. Hamman, N. Vasavada, A.Q. Adigun, J.K. Hilligoss, M. Miller & C. Gorski (2003) *Clin. Pharmacol. Ther.* **74**: 525-35.
87. Stevinson, C., A. Huntley & E. Ernst (2002) *Drug. Saf.* **25**: 251-61.
88. Strahl, S., V. Ehret, H. H., Dahm & K.P. Maier (1998) *Dtsch. Med. Wochenschr.* **123**: 1410-4.
89. Russmann, S., B. H. Lauterburg & A. Helbling (2001) *Ann. Intern. Med.* **135**: 68-9.
90. Escher, M., J. Desmeules, E. Giostra & G. Mentha (2001) *Brit. Med. J.* **322**: 139.
91. Kraft, M., T. W. Spahn, J. Menzel, N. Senninger, K.H. Diel, H. Herbst, W. Domschke & M.M. Lerch (2001) *Dtsch. Med. Wochenschr.* **126**: 970-2.
92. Campo, J.V., J. McNabb, J.M. Perel, G.V. Mazariegos, S.L. Hasegawa & J. Reyes (2002) *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* **41**: 631-2.
93. Brauer, R. B., M. Stangl, M., J. R Stewart, R. Pfab & K. Becker (2003) *J. Clin. Psychiatry.* **64**: 216-8.
94. Gow, P. J., N. L. Connely, R. L. Hill, P. Crowley & P.W. Angus (2003) *Med. J. Aust.* **178**: 442-3.
95. Humberston, C.L., J. Akhtar & E.P. Krenzelok (2003) *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **41**: 109-13.
96. Stickel, F., H.M. Baumuller, K. Seitz, D. Vasilikis, G. Seitz, H.K. Seitz HK & D. Schuppan (2003) *J. Hepatol.* **39**: 62-7.
97. Teschke, R (2003) *Z. Gastroenterol.* **41**: 395-4004.
98. Teschke, R., W. Gaus & D. Loew (2003) *Phyto-medicine* **10**: 440-6.
99. Houghton, P (1999) *J. Pharm. Pharmacol.* **51**: 505-512.