



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**HÉRICA NÚBIA CARDOSO CIRILO**

---

**Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas  
vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de  
fitoterapia**

---

**Goiânia  
2020**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR  
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES  
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o(a) autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

**1. Identificação do material bibliográfico:**     Dissertação     Tese

**2. Identificação da Tese ou Dissertação:**

Nome completo do(a) autor(a): Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Título do trabalho: Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia

**3. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Hérica Núbia Cardoso Cirilo  
Assinatura do(a) autor(a)<sup>2</sup>

Ciente e de acordo:

Maria Teresa Freitas Basso  
Assinatura do(a) orientador(a)<sup>2</sup>

Data: 24 / 03 / 2020

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

<sup>2</sup> As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.  
Versão GRT\_BC\_fev\_2020

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**     **Dissertação**         **Tese**

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

Nome completo do autor: Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Título do trabalho: "Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia".

**3. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  SIM         NÃO<sup>1</sup>

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Hérica Núbia Cardoso Cirilo  
Assinatura do (a) autor (a) <sup>2</sup>

Data: 20 / 10 / 2022

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

<sup>2</sup>A assinatura deve ser escaneada.

**HÉRICA NÚBIA CARDOSO CIRILO**

---

---

**Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia**

---

---

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Teresa F. Bara  
Co-orientador(a): Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

**Goiânia  
2020**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Cirilo, Hérica Núbia Cardoso

Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia [manuscrito] / Hérica Núbia Cardoso Cirilo. - 2020.  
280 f.

Orientador: Profa. Dra. Maria Teresa Freitas Bara; co-orientador Dr. Luiz Carlos da Cunha.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Goiânia, 2020.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, algoritmos, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Fitoterapia. 2. Terapias complementares. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 4. Causalidade. I. Bara, Maria Teresa Freitas, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata N° 10 da sessão de Defesa de Tese de **Hérica Núbia Cardoso Cirilo** que confere o título de Doutora em **Ciências Farmacêuticas**, na área de concentração em **Fármacos e Medicamentos**.

Aos **dois dias do mês de março de dois mil e vinte**, a partir das quatorze horas, na **sala de aula do Programa/anexo II da Faculdade de Farmácia**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada “**Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia**”. Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora **Maria Teresa Freitas Bara (FF/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: membro titular interno; Professor Doutor **José Realino de Paula (FF/UFG)**, membro titular externo, Doutora **Thalyta Renata Araújo Santos (FF/UFG)**, membro titular externo; Doutora **Amanda Queiroz Soares (HC/UFG)**, membro titular externo; Professora Doutora **Suzana Ferreira Alves (PUC/GO)**. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutora **Maria Teresa Freitas Bara (FF/UFG)**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **dois dias do mês de março de dois mil e vinte**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Maria Teresa Freitas Bara, Usuário Externo**, em 02/03/2020, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thalyta Renata Araújo Santos, Farmacêutico**, em 02/03/2020, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **SUZANA FERREIRA ALVES, Usuário Externo**, em 02/03/2020, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º,

Processo:

23070.005629/2020-70

Documento:

1184705



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Queiroz Soares, Farmacêutico**, em 02/03/2020, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **José Realino De Paula, Professor do Magistério Superior**, em 02/03/2020, às 17:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1184705** e o código CRC **B85CD12F**.

---

**Referência:** Processo nº 23070.005629/2020-70

SEI nº 1184705



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação**

Prof. Dr. Eric de Souza Gil

**Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação**

Prof. Dr. Matheus Lavorenti Rocha

**Goiânia-GO**  
**2020**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**BANCA EXAMINADORA**

**Aluna: Hérica Núbia Cardoso Cirilo**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Freitas Bara**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha**

**Dra. Maria Teresa Freitas Bara / Presidente**

Professora Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

**Dr. José Realino de Paula / Membro Titular**

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

**Dra. Thalyta Renata Araújo Santos / Membro Titular**

Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, FF/UFG.

**Dra. Amanda Queiroz Soares / Membro Titular**

Farmacêutica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, HC/UFG.

**Dra. Suzana Ferreira Alves / Membro Titular**

Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, PUC-Goiás.

**Dra. Maria Alves Barbosa / Membro Suplente**

Professora Titular da Faculdade de Enfermagem e Nutrição da Universidade Federal de Goiás, FEN/UFG.

**Dra. Leandra de Almeida Ribeiro Oliveira / Membro Suplente**

Professora da Faculdade do Instituto Brasil de Ciência e Tecnologia, FIBRA

**Data: 02/03/2020**

***Dedico este trabalho àquelas que são a razão da minha existência, uma mãe e a outra, filha.***

## AGRADECIMENTOS

---

Finalmente o momento mais esperado dos últimos anos chegou. Realizar esse doutorado não foi uma caminhada breve e muito menos fácil. Os mais próximos sabem que várias intercorrências pessoais e profissionais tornaram o percurso mais árduo, e por isso a conclusão dessa etapa tem um valor e uma importância muito superiores à da obtenção de um título acadêmico de doutor.

Com imensa alegria e gratidão, dedico algumas palavras àqueles que fazem parte direta ou indiretamente dessa conquista. Agradeço a meus pais, que sempre priorizaram meus estudos, me incentivaram e me apoiaram a trilhar o caminho do conhecimento, ainda que a vida não lhes tenha proporcionado a mesma oportunidade. Tudo o que sou hoje devo a vocês.

À Professora Dra. Maria Teresa Freitas Bara, minha profunda gratidão por ter abraçado o desafio de me orientar em um tema não usual à sua área de pesquisa. Obrigada pela sua orientação, sempre precisa, disponível e compreensiva, e pelos ensinamentos e conselhos que ultrapassam a tese. É uma enorme honra para mim ter convivido com você por todos esses anos, um exemplo e inspiração de retidão, honestidade, profissionalismo e humanidade.

Ao Professor Dr. Luiz Carlos da Cunha, muito obrigada pelo acolhimento, apoio e solicitude em todas as fases do doutorado. Sua co-orientação foi essencial para a construção desse trabalho, sempre me conduzindo com sabedoria e excelência. Tem sido um grande prazer ser sua aluna, aprender com você e fazer parte dos seus projetos.

Agradeço ainda aos professores que me apresentaram e me guiaram pela estrada da investigação científica desde a graduação, em especial ao Dr. Luciano Morais Lião e à Dra. Valéria de Oliveira, pelo aprendizado e orientação durante a iniciação científica e o mestrado.

Às professoras Dra. Maria Alves Barbosa e Dra. Nathalie de Lourdes Souza Dewulf, meus agradecimentos pelos questionamentos e fundamental colaboração na elaboração do trabalho final, dosando as críticas com comentários de incentivo no exame de qualificação dessa tese.

Quero agradecer também a querida Fernanda Bellato, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFG, pela alegria, afeto e atenção com que sempre me acolheu, trazendo leveza à minha caminhada durante o doutorado.

Às equipes da Farmácia Universitária e do Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da UFG (FF-UFG), meus sinceros agradecimentos pela parceria na condução desse trabalho. Em especial à farmacêutica Dra. Thalyta Renata Araújo Santos, pela simpática receptividade, constante disponibilidade e pela generosidade no atendimento das demandas da pesquisa.

Aos meus gestores diretos e indiretos no Hospital das Clínicas da UFG e na Universidade, agradeço pelo apoio e incentivo para realização desse doutorado. A concessão de afastamento das minhas atividades, ainda que por alguns meses, foi imprescindível para a execução desse trabalho. Aos meus colegas de trabalho do Setor de Farmácia Hospitalar e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, muito obrigada pela compreensão, amizade, torcida, pelos conselhos profissionais e pessoais, e pelo empenho para que minha ausência não afetasse a qualidade do serviço que prestamos à população.

À equipe do Centro de Referência em Medicina Integrativa e Complementar (CREMIC), minha gratidão pelo acolhimento afetuoso e por viabilizar a produção do presente estudo. As manhãs vividas nesta instituição me proporcionaram uma sensação de paz e de integração com os princípios das práticas alternativas em saúde que me despertam saudade.

Muito obrigada aos pacientes, que compreenderam os objetivos desse trabalho e gentilmente aceitaram participar do mesmo, incorporando a minha presença e as demandas da pesquisa à sua rotina durante alguns meses de suas vidas.

À farmacêutica Dra. Flávia Neri Meira de Oliveira, sou extremamente grata pela disponibilidade e colaboração no tratamento estatístico dos resultados e na resolução das dúvidas que surgiram ao longo do processo.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás – FAPEG pelo apoio financeiro para a realização desse trabalho e, por compreender a relevância desse estudo para a sociedade.

Meu agradecimento mais profundo é dedicado àquele que acredita em mim e em meu potencial muito mais que eu mesma: meu esposo. Seu incentivo e encorajamento em absolutamente todas as ocasiões me impulsionaram a seguir adiante apesar das

dificuldades. Graças a você, Rodrigo, nossa filha teve uma infância saudável e feliz, e não sentiu o peso dos momentos de ausência (e de muito estresse) da mãe durante 6 dos seus 7 anos de vida. Serei eternamente grata a você, e a Deus pela dádiva de compartilhar a vida ao seu lado.

À minha linda filha Manuela, não só agradeço como dedico esse trabalho. Com tão pouca idade, você soube compreender as minhas necessidades, aguardando pacientemente pelo momento em que finalmente terminarei de escrever esse “livro” e me dedicarei a todos os outros planos que você fez para nós. Você é a representação máxima de amor, de luz e de sentido para meu viver.

Aos meus amigos e familiares, agradeço o companheirismo, o abraço carinhoso, as risadas e os instantes de descontração, o auxílio e as palavras de incentivo nos momentos difíceis, a paciência, a afetuosa compreensão quanto ao meu afastamento e ausência em diversas ocasiões.

Enfim, a todos aqueles que de alguma forma me presentearam com seus inestimáveis apoios e presenças afetivas, meu sincero muito obrigada! A Deus, agradeço por poder citar cada uma dessas pessoas. Obrigada por colocá-las tão caprichosamente em minha vida. E obrigada por me fortalecer, me conduzir e me permitir chegar até aqui.

---

Item	Assunto	Página
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	28
<b>1.1</b>	<b>Fitoterapia</b>	28
<b>1.2</b>	<b>A fitoterapia no Brasil e no Sistema Único de Saúde (SUS)</b>	29
1.2.1	Implantação no SUS	29
1.2.2	Panorama nacional	32
<b>1.3</b>	<b>Plantas medicinais</b>	34
1.3.1	Açafrão ( <i>Curcuma longa</i> Linn.)	36
1.3.2	Alcachofra ( <i>Cynara scolymus</i> L.)	37
1.3.3	Camomila ( <i>Matricaria chamomilla</i> L.)	38
1.3.4	Cavalinha ( <i>Equisetum arvense</i> L.)	39
1.3.5	Espinheira santa ( <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek)	40
1.3.6	Gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> Roscoe)	41
1.3.7	Guaco ( <i>Mikania glomerata</i> Spreng)	42
1.3.8	Maracujá ( <i>Passiflora edulis</i> Sims)	43
1.3.9	Melissa ( <i>Melissa officinalis</i> L.)	44
1.3.10	Mulungu ( <i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth)	45
1.3.11	Pata de vaca ( <i>Bauhinia forficata</i> Link)	46
1.3.12	Quebra pedra ( <i>Phyllanthus niruri</i> L.)	46
<b>1.4</b>	<b>Segurança no uso de plantas medicinais</b>	47
1.4.1	Dano hepático induzido por plantas medicinais ( <i>Herb induced liver injury-HILI</i> )	51
1.4.2	Terminologia	53
1.4.3	Gravidade de eventos adversos	54
1.4.4	Causalidade de eventos adversos	55
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	59
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	59

<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	59
<b>3</b>	<b>MÉTODO(S)</b>	60
<b>3.1</b>	<b>Tipo de estudo</b>	60
<b>3.2</b>	<b>Local do estudo</b>	60
<b>3.3</b>	<b>Aspectos éticos</b>	60
<b>3.4</b>	<b>Drogas vegetais estudadas</b>	61
<b>3.5</b>	<b>Amostra</b>	62
<b>3.6</b>	<b>Recrutamento e seleção dos participantes</b>	62
<b>3.7</b>	<b>Delineamento experimental</b>	65
3.7.1	Etapa Pré-estudo (seleção dos participantes)	66
3.7.2	Etapa Tratamento	72
3.7.3	Etapa Pós-tratamento	77
<b>3.8</b>	<b>Avaliação da causalidade</b>	79
3.8.1	Pergunta 1: “Existem notificações conclusivas sobre essa reação?”	79
3.8.2	Pergunta 2: “A reação apareceu após a administração do fármaco?”	80
3.8.3	Pergunta 3: “A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?”	80
3.8.4	Pergunta 4: “A reação reapareceu quando da sua re-administração?”	80
3.8.5	Pergunta 5: “Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?”	80
3.8.6	Pergunta 6: “A reação reaparece com a introdução de um placebo?”	81
3.8.7	Pergunta 7: “A concentração plasmática está em nível tóxico?”	81
3.8.8	Pergunta 8: “A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?”	81
3.8.9	Pergunta 9: “O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?”	81
3.8.10	Pergunta 10: “A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?”	81
<b>3.9</b>	<b>Análise estatística</b>	82
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	83

<b>4.1</b>	<b>Seleção dos participantes</b>	83
<b>4.2</b>	<b>Perfil sócio-demográfico, clínico, de hábitos de vida e farmacoterapêutico dos participantes selecionados</b>	84
4.2.1	Características demográficas	84
4.2.2	Características sociais	87
4.2.3	Características clínicas e de hábitos de vida	89
4.2.4	Características farmacoterapêuticas	96
<b>4.3</b>	<b>Avaliação da segurança das espécies vegetais</b>	102
4.3.1	Grupo EA-	107
4.3.2	Grupo EA+	109
4.3.2.1	Subgrupo EA+-	111
4.3.2.2	Subgrupo EA++	113
4.3.3	Alterações laboratoriais detectadas	121
4.3.3.1	Elevação na concentração sérica de amilase (Hiperamilasemia)	121
4.3.3.2	Diminuição na concentração sérica de magnésio (Hipomagnesemia)	122
4.3.3.3	Hematúria	123
4.3.3.4	Elevação na concentração sérica de TGO (AST) e de TGP (ALT)	124
4.3.3.5	Elevação da concentração sérica de glicose (Hiperglicemia)	126
4.3.3.6	Alterações na concentração sérica de cálcio corrigido pela albumina (Hipocalcemia e Hipercalcemia)	127
4.3.3.7	Elevação na concentração sérica de Gama-GT (GGT)	128
4.3.3.8	Diminuição da contagem de plaquetas (Trombocitopenia)	129
4.3.3.9	Elevação do tempo de protrombina (TP)	131
4.3.3.10	Elevação da concentração sérica de uréia	132
4.3.3.11	Proteinúria	132
4.3.4	Descrição dos eventos adversos (EA) referidos pelos participantes	134
<b>4.4</b>	<b>Causalidade dos eventos adversos (EA) observados</b>	138
4.4.1	Elevação na concentração sérica de amilase (Hiperamilasemia)	140
4.4.2	Diminuição na concentração sérica de magnésio	149

	(Hipomagnesemia)	
4.4.3	Hematúria	154
4.4.4	Elevação na concentração sérica de TGO (AST) e de TGP (ALT)	159
4.4.5	Elevação na concentração sérica de glicose (Hiperglicemia)	167
4.4.6	Alterações na concentração sérica de cálcio corrigido pela albumina (Hipocalcemia e Hipercalcemia)	170
4.4.7	Elevação na concentração sérica de Gama-GT (GGT)	173
4.4.8	Diminuição na contagem de plaquetas	175
4.4.9	Elevação do tempo de protrombina (TP)	177
4.4.10	Proteinúria	179
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>182</b>
<b>6</b>	<b>DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE</b>	<b>184</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>185</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS E APÊNDICES</b>	<b>221</b>

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Fluxograma de recrutamento e seleção dos participantes no estudo.	65
2	Esquema do delineamento experimental. *Etapas realizadas apenas para os participantes que apresentaram resultados laboratoriais desfavoráveis na etapa Tratamento de acordo com WHO-TGS.	65
3	Delineamento experimental da etapa Tratamento.	76
4	Delineamento experimental da etapa Pós-tratamento.	78
5	Fluxograma de alocação dos participantes nos Grupos e Subgrupos das etapas Tratamento e Pós-Tratamento, de acordo com o resultado dos exames laboratoriais e WHO-TGS.	104
6	Espécies vegetais prescritas aos participantes do Grupo EA-, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.	107
7	Tratamentos prescritos aos integrantes do Grupo EA-, e os respectivos números de indivíduos.	109
8	Alterações laboratoriais observadas na etapa Tratamento no Subgrupo EA+-, com os respectivos números de indivíduos.	112
9	Espécies vegetais prescritas aos integrantes do Sugrupo EA+-, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.	113
10	Tratamentos prescritos aos integrantes do Subgrupo EA++, e os respectivos números de indivíduos.	120
11	Espécies vegetais prescritas aos integrantes do Subgrupo EA++, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.	120
12	Número de EA atribuídos às drogas vegetais sob investigação e o respectivo número de indivíduos.	134
13	Drogas vegetais utilizadas, o número de EA atribuídos à elas, e a respectiva quantidade de indivíduos.	136
14	Eventos adversos referidos, pelos participantes, como não relacionados ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivos números de indivíduos e suas porcentagens.	138

## LISTA DE QUADROS

---

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Nomes científicos e populares das plantas medicinais e a identificação daquelas constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira, na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o Sistema Único de Saúde (RENISUS) e na Instrução Normativa (IN) 02/2014.	35
2	Algoritmo de Naranjo.	56
3	Nomes científico e popular, parte da planta, apresentação da matéria-prima e forma farmacêutica das drogas vegetais empregadas no estudo.	62
4	Informações contidas em formulário estruturado de entrevista aplicado aos participantes na etapa Pré-estudo.	67
5	Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.	68
6	Exames laboratoriais vinculados à etapa Pré-estudo, e respectivos valores de referência, metodologias, equipamentos e marcas dos reagentes empregados.	69
7	Exames laboratoriais realizados para seleção dos participantes, com os respectivos valores desfavoráveis, de acordo com WHO-TGS.	71
8	Exames laboratoriais realizados após 30 dias de uso das drogas vegetais pelos participantes, com os respectivos valores de referência relacionados a cada grau de toxicidade, de acordo com WHO-TGS.	74
9	Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Grupo EA-.	108
10	Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Subgrupo EA+-.	113
11	Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Subgrupo EA++.	119
12	Eventos adversos atribuídos, pelos participantes, ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivas drogas vegetais utilizadas.	135

13	Eventos adversos atribuídos, pelos participantes desistentes, ao uso das drogas vegetais prescritas e respectivas drogas vegetais utilizadas.	137
14	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hiperamilasemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	141
15	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hipomagnesemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	150
16	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hematúria submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	155
17	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com elevação nas concentrações séricas de TGO (AST) e de TGP (ALT) submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	160
18	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hiperglicemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	167
19	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hipocalcemia e hipercalcemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.	171
20	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com elevação na concentração sérica de GGT submetido ao Algoritmo de Naranjo.	174
21	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com diminuição na contagem de plaquetas submetido ao Algoritmo de Naranjo.	176
22	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com elevação do tempo de protrombina submetido ao Algoritmo de Naranjo.	178
23	Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com proteinúria submetido ao Algoritmo de Naranjo.	180

## LISTA DE TABELAS

---

Número	Título	Página
1	Características demográficas dos participantes do estudo.	85
2	Frequências absoluta e relativa das características sociais dos participantes do estudo.	87
3	Características clínicas dos participantes do estudo quanto ao IMC, limitação física, pressão arterial e queixa de saúde.	90
4	Frequências absoluta e relativa das características clínicas dos participantes do estudo quanto a reações adversas a medicamentos (RAM), alergias e intolerância alimentar.	93
5	Frequências absoluta e relativa das características de hábitos de vida dos participantes do estudo quanto às atividades de lazer, número de refeições diárias, prática de atividades físicas, consumo de bebida alcóolica, uso de tabaco e de substâncias ilícitas.	95
6	Frequências absoluta e relativa das características de hábitos de vida dos participantes do estudo quanto à ingestão diária de sal, de líquidos e de café.	96
7	Frequências absoluta e relativa das características farmacoterapêuticas com relação à quantidade de medicamentos e suplementos utilizados nos últimos três meses, a classificação ATC desses produtos, e uso de medicamentos homeopáticos.	97
8	Frequências absoluta e relativa das características farmacoterapêuticas com relação à utilização de plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos nos últimos três meses, quantidade e tipo de espécies utilizadas, finalidade e frequência de uso.	100
9	Parâmetros laboratoriais avaliados nas etapas Pré-estudo e Tratamento, expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, adotando como referência WHO-TGS. Dados paramétricos e não paramétricos correlacionados por meio do teste de <i>t</i> bicaudal e do teste de Komolgorov Smirnov, respectivamente.	105
10	Parâmetros laboratoriais avaliados nas etapas Tratamento e Pós-tratamento para os 22 indivíduos do Grupo EA+, expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, adotando como referência WHO-TGS. Dados paramétricos e não paramétricos correlacionados por meio do teste de <i>t</i> bicaudal e	106

do teste de Komolgorov Smirnov, respectivamente.

11	Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, após 30 dias de uso das drogas vegetais prescritas (etapa Tratamento).	110
12	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nos integrantes do Subgrupo EA+-. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	111
13	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nos integrantes do Subgrupo EA+-. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	111
14	Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, observadas na etapa Pós-tratamento.	114
15	Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, observadas nas etapas Tratamento e Pós-tratamento.	115
16	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	116
17	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	116
18	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	117
19	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	117
20	Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.	118
21	Eventos adversos atribuídos, pelos participantes, ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivos números de indivíduos e suas porcentagens.	136

22	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1B.3, 1B.4 e 1B.5 (Subgrupo EA+-).	143
23	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1A.1 e 1A.3 (Subgrupo EA++).	146
24	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1A.4, 1A.5 e 1A.14 (Subgrupo EA++).	147
25	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipomagnesemia observada nos indivíduos 1B.7, 1B.8, 1A.2 e 1A.5 (Subgrupos EA+- e EA++).	151
26	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipomagnesemia observada nos indivíduos 1A.6, 1A.8 e 1A.14 (Subgrupo EA++).	153
27	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hematúria observada nos indivíduos 1B.2 e 1B.6 (Subgrupo EA+-).	156
28	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hematúria observada nos indivíduos 1A.7, 1A.13 e 1A.14 (Subgrupo EA++).	158
29	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de TGO (AST) e/ou TGP (ALT) observada nos indivíduos 1B.5, 1A.2 e 1A.9 (Subgrupos EA+- e EA++).	161
30	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de TGO (AST) e/ou TGP (ALT) observada nos indivíduos 1A.8 e 1A.12 (Subgrupo EA++).	165
31	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperglicemia observada nos indivíduos 1A.10 e 1A.13 (Subgrupo EA++).	169
32	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipocalcemia e hipercalcemia (corrigidos pela Albumina) observados nos indivíduos 1B.1, 1A.3 e 1A.6 (Subgrupos EA+- e EA++).	171
33	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de GGT observada no indivíduo 1A.8 (Subgrupo EA++).	174
34	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para trombocitopenia observada no indivíduo 1A.3 (Subgrupo EA++).	176
35	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação do tempo de protrombina (TP) observada no indivíduo 1A.11 (Subgrupo EA++).	178
36	Aplicação do Algoritmo de Naranjo para proteinúria observada no indivíduo 1A.13 (Subgrupo EA++).	180

## LISTA DE ANEXOS

---

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Escala “WHO <i>Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events</i> (WHO-TGS)”.	238
2	Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás – versão 1.	243
3	Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás – versão 2.	249
4	Parecer do Comitê de Ética da Instituição Coparticipante.	255
5	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).	260
6	Parecer da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.	262
7	Laudos de controle de qualidade das drogas vegetais utilizadas.	264

## LISTA DE APÊNDICES

---

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Ficha de prescrição/encaminhamento	221
2	Formulário estruturado intitulado “Primeira Avaliação/ Pré-experimental”.	222
3	Folheto com instruções aos pacientes para coleta de material para realização dos exames laboratoriais.	225
4	Formulário estruturado intitulado “Formulário para registro de reações adversas pelos pacientes”.	226
5	Formulário estruturado intitulado “Formulário para registro de medicamentos em uso pelos pacientes GRUPO EA+”.	228
6	Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados MEDLINE/PubMed para determinação da causalidade.	229
7	Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados Science Direct para determinação da causalidade.	232
8	Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) para determinação da causalidade.	235

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

<b>Símbolo, sigla ou abreviatura</b>	<b>Significado</b>
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CTEP	<i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>
CAT	<i>Causality Assessment Tool</i>
CEME/MS	Central de Medicamentos do Ministério da Saúde
CREMIC	Centro de Referência em Medicina Integrativa e Complementar
CYP	Citocromo P450
CDS	<i>Clinical Diagnostic Scale</i>
CEFITO	Comissão Estadual de Fitoterapia
CIPLAN	Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação
COMAFITO	Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
DAB	Departamento de Atenção Básica
D	Desconhecido
DAIDS	<i>Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i>

DILIN	<i>Drug Induced Liver Injury Network</i>
DITP	<i>Drug-induced immune thrombocytopenia</i>
EUA	Estados Unidos da América
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EA	Eventos adversos
FA	Frequência Absoluta
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Relativa
Gama-GT	Gama-glutamil transferase
GGT	Gama-glutamil transferase
Beta hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HILI	<i>Herb Induced Liver Injury</i>
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HMA	Hospital de Medicina Alternativa
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LSN	Limite Superior de Normalidade
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading Terms</i>
MCA	Medicina Complementar ou Alternativa
MT	Medicina Tradicional
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
MS	Ministério da Saúde
N	Não
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PICS	Práticas Integrativas e Complementares em Saúde
PA	Pressão arterial
PPPM	Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais
RAM	Reações adversas a medicamentos
RG	Registro Geral
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o Sistema Único de Saúde
Renafito	Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RUCAM	<i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i>
SES-GO	Secretaria de Estado da Saúde de Goiás
S	Sim
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SUS	Sistema Único de Saúde
SPAD	<i>Système Portable d'Analyse</i>
TP	Tempo de protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UBS	Unidades Básicas de Saúde
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-TGS	<i>World Health Organization Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events</i>

## Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia

**Introdução:** O consumo de plantas medicinais tem crescido, bem como os eventos adversos (EA) relacionados ao seu uso. A escala de graduação de toxicidade “*WHO Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events*” (*WHO-TGS*) estabelece os critérios de toxicidade para exames laboratoriais em ensaios clínicos com humanos, permitindo avaliar a segurança de um tratamento. Adicionalmente, o Algoritmo de Naranjo estabelece a relação de causalidade entre o EA observado e o produto sob investigação. **Objetivo geral:** Verificar a segurança referente ao uso de 12 drogas vegetais, em indivíduos atendidos em um Ambulatório de Fitoterapia do Sistema Único de Saúde, utilizando o *WHO-TGS* e o Algoritmo de Naranjo. **Metodologia:** Trata-se de estudo clínico não controlado “antes e depois”, aberto, prospectivo. Os indivíduos selecionados foram submetidos a exames laboratoriais antes e após 30 dias de uso das drogas vegetais prescritas. Os resultados foram analisados conforme a escala *WHO-TGS*. As drogas vegetais foram suspensas por 30 dias naqueles que apresentaram alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, os exames repetidos, e os resultados analisados. Os EAs observados tiveram sua causalidade estabelecida por meio do Algoritmo de Naranjo. **Resultados e discussão:** Observou-se maior prevalência de indivíduos do sexo feminino, idade média de 46 anos, nível superior de escolaridade, que buscaram o serviço de saúde para tratamento de depressão e ansiedade. A maioria é não usuária de tabaco e de substâncias ilícitas, enquanto metade consome regularmente bebida alcoólica, e são caracterizados majoritariamente pelo uso diário de plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos com finalidade terapêutica. Foram selecionados 42 participantes para utilização das drogas vegetais prescritas por 30 dias, dos quais 17 (40,5%) não apresentaram EA, enquanto 25 (59,5%) apresentaram EA de Grau de Toxicidade (GT) 1, majoritariamente o aumento na concentração de amilase (n=9). Após a suspensão das drogas vegetais, 14 voluntários continuaram apresentando EA de GT 1, principalmente hipomagnesemia e hematúria. Por meio do Algoritmo de Naranjo estabeleceu-se uma relação de causalidade possível entre hiperamilasemia; hipomagnesemia; hematúria; elevação na concentração sérica de TGO, TGP e GGT; hiperglicemia; hipocalcemia; hipercalcemia; trombocitopenia; elevação do tempo de protrombina; proteinúria e as drogas vegetais utilizadas. **Conclusões:** Os resultados obtidos revelaram o perfil sócio-demográfico, clínico, de hábitos de vida e farmacoterapêutico dos participantes do estudo. Demonstraram a ocorrência de EA após o uso de *Bauhinia forficata*, *Curcuma longa*, *Cynara scolymus*, *Equisetum arvense*, *Erythrina mulungu*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Passiflora edulis*, *Phyllanthus niruri* e *Zingiber officinale*, evidenciando uma possível relação de causalidade ao uso dessas espécies vegetais. Tal relação corresponde a um baixo nível de probabilidade de ocorrência de um EA pelos produtos investigados, ou seja, demonstra segurança no uso dessas drogas vegetais, nas condições experimentais utilizadas.

**Palavras-Chave:** fitoterapia; terapias complementares; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; causalidade.

**Agradecimentos:** LPPN/FF-UFG, NEPET/FF-UFG, Farmácia Universitária/FF-UFG, Laboratório Rômulo Rocha/FF-UFG, CREMIC/SES-GO e FAPEG.

### **Uncontrolled safety clinical study of the use of herbal medicines in patients attended at a public phytotherapy outpatient clinic**

**Introduction:** The use of medicinal plants has been increasing worldwide, so as the reports of adverse events (AE) related to them. The World Health Organization Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events (WHO-TGS) establishes the toxicity criteria for laboratory tests in clinical trials with humans, allowing to evaluate the safety of a treatment. Additionally, the Naranjo Algorithm establishes the causal relationship between the observed AE and the product under investigation. **Main objective:** To verify the safety of the use of 12 medicinal plants in subjects attended at a phytotherapy outpatient clinic of the Unified Health System, using the WHO-TGS and the Naranjo Algorithm. **Methodology:** This is an open and prospective uncontrolled "before and after" clinical study. The selected participants were submitted to laboratory tests before and after 30 days of use of the prescribed medicinal plants. The results were analyzed according to WHO-TGS. The medicinal plants were suspended for 30 days in those who presented laboratory alterations indicative of toxicity, the exams were repeated, and the results analyzed. The observed AE had their causality established through the Naranjo Algorithm. **Results and discussion:** There was a higher prevalence of female individuals, mean age of 46 years, graduated level, who sought the health service to treat depression and anxiety. The majority of them are non-users of tobacco and illicit drugs, while half regularly consume alcoholic beverages, and are characterized mainly by the daily use of medicinal plants, plant drugs and herbal medicines for therapeutic purposes. 42 subjects were selected to use the medicinal plants prescribed for 30 days, of which 17 (40.5%) did not present AE, whereas 25 (59.5%) presented Grade 1 toxicity (GT1) AE, mainly the increase in amylase concentration (n=9). After the suspension of the medicinal plants use, 14 participants continued to present GT1 AE, mainly hypomagnesemia and hematuria. The Naranjo Algorithm established a possible causal relationship between hyperamylasemia; hypomagnesemia; hematuria; AST, ALT and GGT increase; hyperglycemia; hypocalcemia; hypercalcemia; thrombocytopenia; prothrombin time elevation; proteinuria and the medicinal plants used. **Conclusions:** The results obtained revealed the socio-demographic, clinical, life habits and pharmacotherapeutic profile of the participants. They demonstrated the occurrence of AE after the use of *Bauhinia forficata*, *Curcuma longa*, *Cynara scolymus*, *Equisetum arvense*, *Erythrina mulungu*, *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis*, *Passiflora edulis*, *Phyllanthus niruri* e *Zingiber officinale*, evidencing a possible causal relationship to the use of these medicinal plants. Such relationship corresponds to a low level of probability of occurrence of an AE by the products under investigation, that is, it demonstrates safety in the use of these medicinal plants, in the experimental conditions employed.

**Keywords:** phytotherapy; complementary therapies; drug-related side effects and adverse reactions; causality.

**Acknowledgments:** LPPN/FF-UFG, NEPET/FF-UFG, Farmácia Universitária/FF-UFG, Laboratório Rômulo Rocha/FF-UFG, CREMIC/SES-GO and FAPEG.

## 1.1 Fitoterapia

A fitoterapia é um método de tratamento caracterizado pela utilização de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal (BRASIL, 2015a).

Entende-se como planta medicinal a espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos (BRASIL, 2014b). Já a droga vegetal é a planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (BRASIL, 2014b). E fitoterápico se trata de produto obtido de matéria-prima vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014b).

A fitoterapia é uma das modalidades da Medicina Tradicional e da Medicina Complementar ou Alternativa. A Medicina Tradicional (MT) é definida como o conjunto de conhecimentos, habilidades e práticas baseadas em teorias, crenças e experiências de diferentes culturas, explicáveis ou não, utilizadas na manutenção da saúde, assim como na prevenção, diagnóstico, melhoria ou tratamento de doenças físicas e mentais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A Medicina Complementar ou Alternativa (MCA) se refere a um conjunto variado de práticas médicas que não pertencem ao sistema de saúde convencional de um determinado país. Tal prática é considerada “complementar” quando usada em conjunto com a medicina convencional, e é chamada “alternativa” quando usada em substituição àquela (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013; ZHANG, 2000). Um outro termo utilizado é o de Medicina Integrativa, que consiste da incorporação de conceitos, valores e práticas das medicinas convencional e complementar/alternativa (BARRETT et al., 2003).

O uso da fitoterapia com finalidade profilática, curativa, paliativa ou com fins de diagnóstico passou a ser oficialmente reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1978 (BRASIL, 2006c). Além das finalidades reconhecidas pela OMS, a

fitoterapia resgata a cultura tradicional do uso das plantas medicinais pela população, possibilitando a ampliação do seu acesso, baseada em modelo de atenção humanizada e centrada na integralidade do indivíduo (BRASIL, 2006c).

A fitoterapia é a modalidade da medicina integrativa que mais cresce ao longo dos anos (SANTOS et al., 2011). Possui uma representatividade significativa no mercado mundial de medicamentos, com crescimento anual nas vendas de 15%, comparado a 4% dos fármacos sintéticos (RODRIGUES, 2016). Tal expansão pode ser explicada pela busca de meios terapêuticos mais simples, como alternativa aos custos elevados das tecnologias empregadas na medicina moderna convencional (PENNAFORT et al., 2012). Além disso, estima-se que cerca de 4 bilhões de pessoas nos países em desenvolvimento utilizam produtos derivados de plantas medicinais como fonte primária de cuidado em saúde, uma vez que a MT é parte integrante da cultura dessas populações. Já nos países desenvolvidos, a razão principal da busca pela fitoterapia é a crença que ela é capaz de promover uma estilo de vida mais saudável (EKOR, 2014).

A China é campeã na utilização de medicamentos naturais. Naquele país só se recorre à alopatia quando não se encontra um substituto de tal medicamento na flora chinesa. No ocidente, a Alemanha é considerada o primeiro e maior incentivador das terapias naturais, notadamente a fitoterapia. Há também países como a França, Bélgica, Suécia, Suíça, Japão e Estados Unidos da América (EUA) onde se enfatiza a técnica fitoterápica e de onde são a maioria dos trabalhos científicos publicados sobre esse tema (SANTOS et al., 2011). Nos EUA, por exemplo, entre os anos de 1990 e 2000, observou-se um aumento superior a 380% nas vendas de produtos contendo plantas medicinais (MOSIHUZZAMAN & CHOUDHARY, 2008). No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Empresas do Setor Fitoterápico, não existem dados oficiais sobre o tamanho desse mercado, e as estimativas variam entre US\$ 350 milhões e US\$ 550 milhões (BRASIL, 2012b).

## **1.2 A fitoterapia no Brasil e no Sistema Único de Saúde (SUS)**

### **1.2.1 Implantação no SUS**

Na Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde realizada em Alma-Ata em 1978, objetivando atender a meta “Saúde para Todos no Ano 2000”, a OMS incentivou a valorização das terapias tradicionais, dentre elas a fitoterapia, como uma prática terapêutica na atenção primária economicamente viável (ORGANIZAÇÃO PAN-

AMERICANA DE SAÚDE, 1978). Após esse reconhecimento, o Brasil passou por um processo de validação e fortalecimento da fitoterapia no SUS, com a elaboração de diversos instrumentos normativos a partir da década de 80 (BRASIL, 2006c).

A 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em Brasília no ano de 1986, é considerada um marco histórico para a posterior criação do SUS, e para a oferta das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) nesse sistema, ao apresentar no seu relatório final que o novo Sistema de Saúde Nacional deverá ter como princípio a “introdução de práticas alternativas de assistência à saúde no âmbito dos serviços de saúde, possibilitando ao usuário o acesso democrático de escolher a terapêutica preferida” (BRASIL, 1986).

A Resolução nº 8/1988, da Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN), determinou a implantação da fitoterapia nos serviços de saúde e a criação de “procedimentos e rotinas relativas à prática da fitoterapia nas Unidades Assistenciais Médicas” (BRASIL, 1988).

Em 1996, durante a 10ª Conferência Nacional de Saúde, foi deliberada a incorporação da fitoterapia ao SUS, em todo o país, e a apresentação ao Conselho Nacional de Saúde, pelo Ministro da Saúde, de uma proposta de Política Nacional de Assistência Farmacêutica que incentive a fitoterapia na assistência farmacêutica pública e elabore normas para sua utilização (BRASIL, 1998a).

A Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998, estabelece, no âmbito de suas diretrizes para o desenvolvimento científico e tecnológico, o apoio contínuo às pesquisas que visem o aproveitamento do potencial terapêutico da flora nacional, com ênfase na certificação de suas propriedades medicamentosas (BRASIL, 1998b).

A partir do ano 2000, o Ministério da Saúde (MS) passou a desenvolver diversas ações junto a outros órgãos governamentais e não-governamentais para elaboração de políticas públicas com a finalidade de inserção da fitoterapia no SUS. Dentre os frutos dessas parcerias, destacam-se a Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (2001), o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica (2003), o Diagnóstico Situacional de Programas de Fitoterapia no SUS (2004/05), a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (2003/05), e em 2005, a criação, por decreto presidencial, do Grupo de Trabalho Interministerial para elaborar a Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006c).

Em 2005, a OMS publicou o documento Política Nacional de Medicina Tradicional e Regulamentação de Medicamentos Fitoterápicos, fruto do compromisso de estimular o desenvolvimento de políticas públicas para inserção da MT no sistema oficial de saúde dos seus 191 estados-membro, incluindo o Brasil (BRASIL, 2006c).

Todas essas ações institucionais culminaram na elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada por Decreto Presidencial em 2006. O objetivo principal dessa política é “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional” (BRASIL, 2006d).

No ano de 2006, foi aprovada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, atendendo à necessidade de se conhecer, apoiar, incorporar e implementar experiências voltadas à essas práticas que vêm sendo desenvolvidas na rede pública dos municípios e estados, incluindo a fitoterapia. Dentre as diretrizes propostas por essa política, destacam-se a elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais e da Relação Nacional de Fitoterápicos; a promoção do uso racional de plantas medicinais e dos fitoterápicos no SUS; o cumprimento dos critérios de qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso; o incentivo à pesquisa em PICS, avaliando eficiência, eficácia, efetividade e segurança dos cuidados prestados (BRASIL, 2006b). A publicação dessas duas políticas, que definiram diretrizes, linhas de ações e responsabilidades para inclusão da fitoterapia como opção terapêutica no sistema público de saúde, configuraram estratégias de grande importância para o SUS.

Com o intuito de atender às diretrizes e linhas prioritárias propostas pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, foi criado em 2009 o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Foram estabelecidas ações a serem desenvolvidas pelos diversos envolvidos, em torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país (BRASIL, 2009c).

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2017, o SUS oferta à população, com recursos da União, Estados e Municípios, doze medicamentos fitoterápicos, constantes na lista do Componente Básico dessa relação, a saber: alcachofra, aroeira, babosa, cáscara-sagrada, espinheira-santa, garra-do-diabo, guaco, hortelã, isoflavona-de-soja, plantago, salgueiro, unha-de-gato (BRASIL, 2017b).

O MS mantém ainda uma lista de plantas de interesse terapêutico, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o SUS (RENISUS). Essa lista elenca 71 espécies vegetais de uso medicinal popular, com a finalidade de orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinada doença (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b).

As plantas com suas indicações validadas integram a Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Renafito), que subsidia a prescrição de fitoterápicos no âmbito dos serviços de saúde do SUS (MACEDO, 2016). A elaboração e atualização permanente da Renafito são diretrizes das Políticas Nacionais de Práticas Integrativas e Complementares e de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006d; BRASIL, 2006b). Sua elaboração teve início em 2010, com a constituição da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (COMAFITO) (BRASIL, 2010b).

### 1.2.2 Panorama nacional

Programas e políticas municipais e estaduais de plantas medicinais e fitoterápicos antecedem, e inclusive contribuíram para a construção da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos em nível federal no SUS (SILVELLO, 2010).

Para se conhecer a realidade da inserção da fitoterapia e das demais PICS na rede pública de estados e municípios brasileiros, foi realizado o Diagnóstico Nacional em 2004. Esse diagnóstico foi realizado pelo Departamento de Atenção Básica (DAB), da Secretaria de Atenção à Saúde, do MS, por meio de questionário enviado a todos os gestores municipais e estaduais de saúde. De um total de 5560 questionários enviados, 1340 foram devolvidos, sendo considerada uma amostra satisfatória no cálculo de significância estatística para um diagnóstico nacional (BRASIL, 2006b). Verificou-se que a fitoterapia estava presente em 116 municípios, de 22 unidades federadas, e que estava inserida preferencialmente na Atenção Básica/ Saúde da Família (64,7%). O medicamento fitoterápico era distribuído via farmácia pública de manipulação em 35,5% dos casos (BRASIL, 2006b).

Já em 2008, um novo levantamento foi realizado pela DAB com todas as secretarias municipais de saúde do país, obtendo um total de 4051 entrevistas,

correspondendo a 73% do universo pesquisado. A fitoterapia foi a modalidade de PICS mais incidente no SUS, ofertada em 350 municípios de todas as regiões do país, com maior ocorrência na região Sudeste, com medicamentos fitoterápicos assegurados em 56% desse universo (DE SIMONI, BENEVIDES, BARROS, 2008).

Entre 2013 e 2015, a busca por tratamentos à base de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos pelo SUS apresentou um crescimento de 161%, segundo dados do MS, com cerca de 3.250 estabelecimentos, em 930 municípios brasileiros, oferecendo esses produtos (BRASIL, 2016b). Com relação aos atendimentos em fitoterapia, foram registrados 89.037 no ano de 2016, em 1.205 estabelecimentos da Atenção Básica. Já na Média e Alta Complexidade, foram registrados 57 serviços em funcionamento, segundo dados do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (BRASIL, 2018).

Dados de 2018 demonstram que a fitoterapia é praticada por 1457 equipes de saúde, com registro de 2.160 unidades básicas de saúde (UBS) que disponibilizam fitoterápicos ou plantas medicinais. Dessas, 260 disponibilizam a planta *in natura*, 188 a droga vegetal, 333 o fitoterápico manipulado e 1.647 disponibilizam o fitoterápico industrializado (BRASIL, 2018).

No SUS, as ações/programas com plantas medicinais e fitoterapia, distribuídos em todas as regiões do País, ocorrem de maneira diferenciada, com relação aos produtos e serviços oferecidos e, principalmente, às espécies de plantas medicinais disponibilizadas, em virtude dos diferentes biomas (BRASIL, 2012b). A maioria das experiências na rede pública se baseia no modelo Farmácia Viva, desenvolvido no Ceará pelo Prof. Dr. Francisco José de Abreu Matos, instalada em 80 municípios (BRASIL, 2012b; BRASIL, 2018).

Municípios como Rio de Janeiro, Fortaleza, Brasília, entre outros, possuem seus programas de fitoterapia estruturados há muitos anos e, portanto, apresentam seus elencos de plantas medicinais e fitoterápicos, acompanhados de mementos terapêuticos, para orientação de profissionais de saúde no uso racional desses produtos (BRASIL, 2012b). Outras ações merecem destaque, como o Botica da Família, no município de Campinas-SP. Trata-se de uma farmácia municipal de manipulação de medicamentos fitoterápicos criada em 2004, com produção voltada para o atendimento aos usuários das UBS/Saúde da Família (BRASIL, 2008). Há ainda o Programa de Fitoterapia de Vitória - ES, criado em 1992, responsável pela oferta de fitoterápicos padronizados em todas as UBS (BRASIL, 2017a).

Em Goiás, o Hospital de Medicina Alternativa (HMA) iniciou suas atividades em 1986, quando, por meio de um convênio entre a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO), MS e Instituto Brasileiro de Ciência e Tecnologia Maharishi, foi realizado o I Curso de Fitoterapia Ayurvédica. O curso era voltado para os profissionais da rede pública de saúde e tratava-se de um treinamento prático com médicos indianos (BRASIL, 2008). Em 2015, o HMA passa a ser denominado Centro de Referência em Medicina Integrativa e Complementar (CREMIC), pois as atividades são realizadas em ambulatórios e envolvem várias áreas da saúde. Dentre os projetos realizados na instituição, destaca-se a Comissão Estadual de Fitoterapia (CEFITO), criada em 2003 e formada por várias instituições ligadas direta ou indiretamente ao desenvolvimento do uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Estado. Essa comissão é responsável por discutir as normas e diretrizes do MS para a implantação dos serviços de fitoterapia na rede pública de saúde do Estado, além de estimular, avaliar e priorizar projetos de estudo, pesquisa e produção de plantas medicinais (GOIÁS, 2018).

### **1.3 Plantas medicinais**

As plantas medicinais empregadas com finalidades terapêuticas são representadas por diversas espécies vegetais, sendo as descritas no Quadro 1 amplamente utilizadas na fitoterapia. Observa-se que algumas dessas espécies tem seu uso consolidado no SUS, e estão contidas na RENAME e/ou no Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira. O Quadro 1 traz a relação dessas plantas medicinais, indicando em quais dessas publicações as mesmas estão contidas (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017b).

A RENAME tem o papel de nortear a oferta, prescrição e dispensação de medicamentos, visando seu uso racional. Os fitoterápicos constantes nessa relação são selecionados com base nos critérios de eficácia, segurança e custo efetividade, para os quais são definidos critérios de composição, dose diária da substância ativa, e forma farmacêutica (BRASIL, 2017b; LEÃO, 2015).

**Quadro 1** - Nomes científicos e populares das plantas medicinais e a identificação daquelas constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira, na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse para o Sistema Único de Saúde (RENISUS) e na Instrução Normativa (IN) 02/2014.

Nome científico	Nome popular	RENAME	Memento Fitoterápico	RENISUS	IN 02/2014
<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão			x	
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	x	x	x	x
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila		x	x	x
<i>Equisetum arvense</i> L.	Cavalinha		x	x	
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	Espinheira santa	x	x	x	x
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre		x	x	x
<i>Mikania glomerata</i> Spreng	Guaco	x		x	x
<i>Passiflora edulis</i> Sims	Maracujá			x	x
<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissa				x
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth	Mulungu			x	
<i>Bauhinia forficata</i> Link	Pata de vaca			x	
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Quebra pedra			x	

Fonte: BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b; BRASIL, 2014a; BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017b.

Das espécies citadas, alcachofra (*Cynara scolymus* L.), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) e guaco (*Mikania glomerata* Spreng) pertencem ao componente básico da RENAME, sendo as duas primeiras na forma de cápsulas, e a última na forma de tintura, xarope e solução oral (BRASIL, 2017b). O guaco e a espinheira-santa fazem parte da padronização de fitoterápicos do SUS desde 2008, enquanto a alcachofra foi incluída nessa relação em 2014 (LEÃO, 2015).

O Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira, publicado em 2016, foi elaborado com o objetivo de contribuir com a fitoterapia racional através da orientação quanto à prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos. Trata de um documento para consulta rápida, com monografias de 28 espécies vegetais baseadas em evidências científicas, contendo indicações terapêuticas, contraindicações, precauções de uso, efeitos adversos, interações medicamentosas, formas farmacêuticas, vias de administração, posologias, tempos de utilização, superdosagens, informações sobre segurança e eficácia (BRASIL, 2016a).

Na RENISUS, constam 11 das 12 espécies vegetais descritas, excetuando-se apenas *Melissa officinalis* L. (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b). Além disso, alcachofra

(*Cynara scolymus* L.), gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek), melissa (*Melissa officinalis* L.), guaco (*Mikania glomerata* Spreng) e maracujá (*Passiflora edulis* Sims) representam espécies amplamente estudadas e clinicamente avaliadas, o que as coloca na lista de registro simplificado da ANVISA da Instrução Normativa 02/2014 (BRASIL, 2014a).

No Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM), da Central de Medicamentos do MS (CEME/MS), pata de vaca (*Bauhinia forficata* Link), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek), guaco (*Mikania glomerata* Spreng), maracujá (*Passiflora edulis* Sims), quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L.) e melissa (*Melissa officinalis* L.) foram avaliadas, sendo que apenas a última se mostrou tóxica no modelo experimental empregado (BRASIL, 2006c).

### 1.3.1 Açafão (*Curcuma longa* Linn.)

*Curcuma longa* L. é um arbusto perene, pertence à família Zingiberaceae, originário da Índia, sudeste da Ásia e Indonésia. É cultivado em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo, sendo a Índia o principal produtor e consumidor. Sua utilização com finalidades alimentícia, medicinal, corante e religiosa ocorre desde a antiguidade (AMALRAJ et al., 2017; SUETH-SANTIAGO et al., 2015; TRUJILLO et al., 2013).

A parte do vegetal com maior utilização é o rizoma, que pode ser consumido fresco ou seco. Para fins de conservação, esse rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada denominado turmérico (SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

A composição química dessa espécie vegetal é bastante variada, tendo como principais classes de compostos os curcuminóides, com destaque para curcumina, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina e ciclocurcumina (RIVERA-ESPINOZA & MURIEL, 2009; SUETH-SANTIAGO et al., 2015)

Pequenas quantidades de curcuma são consumidas diariamente na alimentação em muitos países asiáticos. Na Índia, esse consumo atinge uma média de 2.000-2.500 mg/dia, correspondendo a cerca de 100 mg de curcumina (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011). Seu uso é considerado seguro pela *United States Food and Drug Administration* (FDA), com um consumo diário aceitável de 0,1-3 mg de curcumina/kg de peso corporal (AMALRAJ et al., 2017; BASNET & SKALKO-BASNET, 2011).

*C. longa* L. é uma das plantas medicinais mais populares, extensivamente estudada, com uma ampla variedade de atividades farmacológicas atribuídas majoritariamente à curcumina, tais como anticoagulante, antifúngica, anti-inflamatória, nefroprotetora, antimalárica, antioxidante, antitumoral, cicatrizante, hipolipemiante, hepatoprotetora, imunomoduladora, antiamiloidogênica, cardioprotetora (AMALRAJ et al., 2017; BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; KIM et al., 2013; KIM et al., 2016a; RIVERA-ESPINOZA & MURIEL, 2009; SUETH-SANTIAGO et al., 2015; TRUJILLO et al., 2013).

Gupta, Patchva e Aggarwal (2013), em um estudo de revisão, identificaram até o ano de 2012 o equivalente a 67 publicações de ensaios clínicos com curcuma ou curcumina, isolados ou em associação a outras substâncias, avaliando sua atividade terapêutica em diversos tipos de câncer (colo-retal, pancreático, de mama, de próstata, de pulmão, dentre outros), artrite, úlcera péptica, síndrome do intestino irritável, psoríase, diabetes, lupus, hepatotoxicidade induzida por anti-tuberculostáticos, dentre outras patologias.

Diversos estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram ausência de toxicidade em relação ao uso da curcumina, quando utilizada em doses de até 12 g/dia. Apesar disso, alguns efeitos adversos foram atribuídos à essa substância, como supressão da agregação plaquetária, surgimento de dermatites de contato, urticária, dor de cabeça, diarreia, náusea (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; GUPTA; PATCHVA; AGGARWAL, 2013; SUETH-SANTIAGO et al., 2015).

Nos casos de uso da droga vegetal em pó, via oral, em adultos, a indicação da *European Medicines Agency* (EMA) é de 1,5-3,0 g ao dia (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017).

### 1.3.2 Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

*Cynara scolymus* L. (Asteraceae), popularmente chamada de alcachofra, é uma planta perene de origem mediterrânea, cultivada mundialmente, sendo Espanha e Itália seus principais produtores. Apresenta uma flor imatura, que constitui sua parte comestível, enquanto suas folhas são empregadas com finalidades medicinais (WANG et al., 2003).

Há relatos de utilização dessa espécie vegetal para doenças hepáticas e icterícia no século 16. Na Europa, suas folhas eram usadas como diurético e colerético (SALEM et al., 2015). Em meados do século 19, o interesse medicinal por essa planta reduziu,

retornando no século 20, quando cientistas franceses descreveram sua capacidade hepatoprotetora. Na década de 60, um dos componentes ativos de *C. scolymus*, a cinarina, foi identificada e comercializada como um agente hepatoprotetor. Em seguida, essa substância foi isolada e sua estrutura química elucidada, permitindo sua síntese química (RONDANELLI et al., 2013a)

Os principais componentes químicos das folhas de alcachofra são os derivados do ácido cafeoilquínico (cinarina, ácidos clorogênico e caféico) e flavonoides (luteolina e apigenina), que conferem a essa espécie vegetal uma grande atividade antioxidante (EL MORSY & KAMEL, 2014; LLORACH et al., 2002; WANG et al., 2003)

As folhas de alcachofra apresentam várias propriedades farmacológicas, demonstradas em ensaios *in vitro*, pré-clínicos e clínicos. Foram comprovadas atividades hepatoprotetora, hipolipidêmica, antiaterogênica, hipoglicemiante, antioxidante, dentre outras (EL MORSY & KAMEL, 2014; MOCELIN et al., 2016; RONDANELLI et al., 2013b; SALEM et al., 2017).

Com relação à segurança do seu uso, uma revisão publicada em 2015 sobre estudos farmacológicos de *C. scolymus* concluiu que o uso do extrato de suas folhas é seguro, não estando associado a eventos adversos (EA) significantes em ensaios clínicos. No entanto, a segurança de seu uso não foi estabelecida em crianças, hepatopatas e nefropatas, além de sugerir sua não utilização por mulheres grávidas ou lactantes (SALEM et al., 2015).

Para adultos, recomenda-se a utilização diária de 1-2 g de extrato seco aquoso (BRASIL, 2016a). Com relação ao pó das folhas, a indicação de uso é de 600-1500 mg/dia, divididas em 2-4 vezes (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011).

### 1.3.3 Camomila (*Matricaria chamomilla* L.)

Popularmente conhecida como camomila, *M. chamomilla* L. é uma planta comumente usada na medicina caseira, devido às suas propriedades antiespasmódica, anti-inflamatória e ansiolítica (DUARTE & LIMA, 2003).

A parte da planta utilizada com finalidade terapêutica é constituída dos capítulos florais secos, cuja infusão é tradicionalmente usada nos casos de dispepsia, perturbações estomacais em geral, diarreia, náuseas, gastrite, inflamações das vias urinárias, dismenorréia, rinite alérgica, insônia. Exteriormente, emprega-se o infuso em compressas, ou o pó das sementes esmiuçadas, sobre feridas difíceis de curar, afecções da pele em

geral, hemorróidas, inflamações dos olhos e boca (RODRIGUEZ-FRAGOSO et al., 2008; VIEIRA et al., 2009).

Os principais componentes de *M. chamomilla* pertencem a três diferentes classes químicas: sesquiterpenos, cumarinas e flavonoides. No óleo essencial são encontrados (-)- $\alpha$ -bisabolol,  $\alpha$ -farneseno, camazuleno, óxidos de  $\alpha$ -bisabolol. As cumarinas compreendem herniarina, umbeliferona, e esculetina, e os flavonóides são quercetina, apigenina e luteolina (KATO et al., 2008). Camazuleno é o principal responsável pela atividade anti-inflamatória. O efeito antiespasmódico é atribuído à apigenina e óxidos e  $\alpha$ -bisabolol, enquanto o cicatrizante, ao camazuleno, apigenina e (-)- $\alpha$ -bisabolol (SZOKE et al., 2004). Estudos clínicos demonstraram efetividade da camomila no tratamento de dispepsia e mucosite (RODRIGUEZ-FRAGOSO et al., 2008). Apigenina apresentou atividade sedativa *in vitro* semelhante aos benzodiazepínicos (AVALLONE et al., 2000).

Embora trate-se de uma planta intensamente utilizada para fins medicinais, relatos na literatura apontam sobre a ocorrência de reações adversas, de prevalência desconhecida (PAULSEN, 2002). Foi observado que o uso oral de chá de camomila pode causar reações alérgicas em indivíduos com sensibilidade. Já o uso tópico está relacionado ao surgimento de dermatite de contato, tanto local quanto sistêmica (PAULSEN, 2002). Tais efeitos indesejados são atribuídos a um composto alergênico, chamado de antecotulide, presente nas flores de camomila (SZOKE et al., 2004).

Além disso, há importantes interações entre camomila e medicamentos convencionais, dentre eles o anticoagulante oral varfarina, devido à presença de cumarinas nessa espécie, que levou a hemorragias internas observadas em um estudo de caso (RODRIGUEZ-FRAGOSO et al., 2008; SEGAL & PILOTE, 2006). Os medicamentos metabolizados por algumas enzimas, especialmente CYP1A2, também sofrem interação com camomila (GANZERA; SCHNEIDER & STUPPNER, 2006).

O uso tradicional de camomila é via oral ou tópica. Para adultos, são recomendadas doses orais de 150 mL do infuso até 4 vezes/dia, 1-4 mL do extrato fluido 3 vezes/dia, uso tópico de compressas com infusão de 30-100 g de droga vegetal em 1000 mL de água (BRASIL, 2016a).

#### 1.3.4 Cavalinha (*Equisetum arvense* L.)

*Equisetum arvense* L. (Equisetaceae), popularmente conhecida como cavalinha, é uma planta originária da Europa, cultivada também na Ásia e América do Norte (AL-

SNAFI, 2017). Tradicionalmente, é utilizada pela população como diurético, para redução do colesterol, em edemas, como coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial (HA), dentre outros (BARACHO et al., 2009).

Estudos farmacológicos realizados demonstraram que essa planta medicinal possui diversas atividades, tais como antioxidante, antitumoral, antimicrobiana, anticonvulsivante, sedativa, ansiolítica, anti-inflamatória, diurética, antiagregante plaquetária (AL-SNAFI, 2017). Os constituintes químicos de *E. arvense* são alcaloides, carboidrato, proteínas, aminoácidos, fitoesteróis, saponinas, esteróis, ácido ascórbico, ácido silícico, fenol, tanino, flavonoides, triterpenoides e óleos voláteis (AL-SNAFI, 2017).

Trata-se de uma espécie vegetal relacionada à ocorrência de EA. Gavilán et al. (2017) publicaram um relato de caso de um paciente em que o consumo de infusão de cavalinha desencadeou um episódio de pancreatite aguda. Em outro estudo, um homem desenvolveu hepatite após a ingestão de suco de *E. arvense* por uma semana (KLNÇALP et al., 2012). Em estudos *in vitro*, foi observada inibição de enzimas do complexo CYP, demonstrando a capacidade dessa planta medicinal de provocar interações medicamentosas (LANGHAMMER & NILSEN, 2013).

O uso de cavalinha por via oral é contra-indicado por períodos longos, por conter tiaminase, provocando deficiência de tiamina (vitamina B1) (AL-SNAFI, 2017). Além disso, são descritos efeitos tóxicos sob uso prolongado, tais como distúrbios do sistema nervoso, dores de cabeça, perda de apetite (ASGARPANAH & ROOHI, 2012)

Dose diária indicada para adultos é 1,7 g de droga vegetal rasurada, administrada via oral sob forma sólida, com indicação de uso por 2 a 4 semanas (BRASIL, 2016a; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015).

#### 1.3.5 Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)

*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek (Celastraceae), popularmente conhecida como espinheira santa, é uma planta medicinal nativa da mata Atlântica, amplamente utilizada na medicina tradicional com diversas finalidades, tais como analgésica, antiespasmódica, e principalmente no tratamento de doenças inflamatórias do trato digestivo, como úlcera péptica (MOSSI et al., 2009; WONFOR et al., 2017).

As folhas de espinheira santa apresentam várias classes de compostos químicos, como taninos, flavonoides, glicolipídeos, alcaloides e terpenos, e demonstraram ação anti-inflamatória em distúrbios gastrointestinais e duodenais, através de ensaios *in vitro*

(DUTRA et al., 2016; WONFOR et al., 2017). Já o extrato das folhas e frações semi-purificadas, contendo elevadas quantidades de catequinas, epicatequinas e taninos, apresentaram efeito hipotensivo em ratos (CRESTANI et al., 2009).

Espinheira santa se mostrou segura para uso em humanos, através de um estudo clínico com 24 voluntários que utilizaram doses crescentes semanalmente, iniciando com comprimidos de 100 mg e finalizando com 2000 mg de um extrato de *M. ilicifolia*. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos, que permaneceram dentro dos limites de normalidade (TABACH; DUARTE-ALMEIDA; CARLINI, 2017).

Indica-se o uso oral para adultos de 860 mg do extrato seco, duas a três vezes ao dia, ou de 3 a 20 g/dia da planta seca. Já o infuso, recomenda-se utilizar entre 3 e 5 g em 150 mL de água, três a quatro vezes ao dia (BRASIL, 2016a; SAAD et al., 2009).

#### 1.3.6 Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)

*Z. officinale* Roscoe pertence à família Zingiberaceae, tal como *C. longa*. Trata-se de uma espécie nativa do sudeste asiático, encontrada na Índia há mais de 2000 anos, e que hoje é cultivada também no leste da África e na região do Caribe (DAILY et al., 2015; SULAIMAN et al., 2014).

O rizoma dessa planta, popularmente conhecido como gengibre, é empregado na alimentação asiática e africana desde a antiguidade, sendo considerado uma das especiarias mais populares nos países dessas regiões (GABR et al., 2017). Além disso, têm sido utilizado há vários anos como uma planta medicinal no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela gravidez, cinetose, como anti-inflamatório, no alívio dos sintomas de gripes e resfriados (DAILY et al., 2015; NADERI et al., 2016).

Os principais constituintes do gengibre incluem óleos voláteis ( $\beta$ -bisaboleno, cineol, shogaol, dentre outros), polifenóis (gingerol e zingerona), enzimas proteolíticas (zingibaina), vitaminas C e B6, cálcio, magnésio, fósforo, potássio e ácido linoléico (ONWUKA et al., 2011). Tais componentes conferem ao gengibre propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (GABR et al., 2017).

Em modelos animais, *Z. officinale* apresentou efeito hepatoprotetor e foi capaz de reduzir nefrotoxicidade induzida por substâncias tóxicas (ADEMILUYI et al., 2012; AKBARZADEH et al., 2015; ALI et al., 2013; BARDI et al., 2013; GABR et al., 2017; MOTAWI et al., 2011; RODRIGUES et al., 2014; YEMITAN & IZEGBU, 2006). Em testes

*in vitro*, gengibre demonstrou atividade antioxidante, antimicrobiana e de inibição da Enzima Conversora da Angiotensina, indicando potencial anti-hipertensivo (BAK et al., 2012; RANILLA et al., 2010; SULAIMAN et al., 2014).

Em ensaios clínicos randomizados com indivíduos idosos, foi demonstrado efeito anti-inflamatório do gengibre em pó sobre osteoartrite, na dose de 1 g/dia (NADERI et al., 2016). Já as revisões sistemáticas com metanálise demonstraram eficácia do gengibre no controle da glicemia, exercendo efeitos terapêuticos e preventivos sobre Diabetes tipo 2, e como anti-inflamatório em osteoartrite (BARTELS et al., 2015; DAILY et al., 2015).

Com relação à sua segurança, essa espécie vegetal é considerada segura pelo FDA, sendo que doses de 0,5-1,0 g de gengibre em pó, ingeridas 2-3 vezes, por períodos de 3 meses a 2,5 anos, não provocaram reações adversas (MOTAWI et al., 2011). Por sua vez, estudo de toxicidade de 35 dias em ratos que receberam gengibre em pó em doses de 500, 1000, ou 2000 mg/kg/dia demonstrou efeitos tóxicos mínimos (RONG et al., 2009).

Tal como o açafrão, o gengibre também interfere no tempo de sangramento, devendo ser utilizado com cautela pelos pacientes que tomam medicamentos anticoagulantes ou que apresentam distúrbios da coagulação sanguínea (BRASIL, 2016a).

Em caso de uso oral do gengibre em pó, a dose máxima recomendada para adultos é de 2 a 4 g da droga vegetal para tratamento de dispepsia, e de 1 a 2 g para cinetose (BRASIL, 2016a; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012).

### 1.3.7 Guaco (*Mikania glomerata* Spreng)

*Mikania glomerata* Spreng (Asteraceae), é uma planta medicinal encontrada na América do Sul e em regiões tropicais da Ásia e África, cujas folhas são popularmente utilizadas no Brasil para o tratamento de resfriados, asma e bronquite (COSTA et al., 2017; NAPIMOGA & YATSUDA, 2010). Essa espécie vegetal apresenta em sua composição substâncias como a cumarina, além de óleos essenciais, entre eles o ácido caurenóico, ambos responsáveis por importantes atividades biológicas (CZELUSNIAK et al., 2012).

Diversos efeitos de *M. glomerata* foram comprovados através de ensaios *in vitro* e em animais, tais como broncodilatador, anti-inflamatório, antibacteriano e antiparasitário (MORETI et al., 2017; NAPIMOGA & YATSUDA, 2010). Assim como a camomila, o guaco

apresenta interações medicamentosas indesejáveis com anticoagulantes orais, como a varfarina, devido à presença das cumarinas (CZELUSNIAK et al., 2012).

Guaco é a espécie vegetal com maior número de produtos registrados na ANVISA, presente em 25 fitoterápicos (CARVALHO et al., 2018). Além disso, está presente na RENAME e na padronização de fitoterápicos do SUS (BRASIL, 2017b; LEÃO, 2015).

Recomenda-se o uso de 1 a 4 g/dia da planta seca; no caso de infuso, 2 a 3 xícaras ao dia, preparadas com 4 a 6 folhas de guaco. Para o xarope caseiro, utilizar 40 folhas, e consumir 1 colher de sopa 1 a 2 vezes/dia (SAAD et al., 2009).

### 1.3.8 Maracujá (*Passiflora edulis* Sims)

O gênero *Passiflora* (Passifloraceae) compreende cerca de 500 espécies, das quais a mais cultivada é a *Passiflora edulis* Sims. Encontrado em países tropicais e subtropicais, seu uso com finalidades medicinais foi descrito pela primeira vez no Peru, em 1569 (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2004).

*P. edulis* Sims, popularmente conhecido por maracujá, tem sido utilizado como medicamento em diversas partes do mundo. Na América do Sul, se buscam os efeitos sedativos, diuréticos, anti-helmíntico, anti-hipertensivo, dentre outros, que suas folhas apresentam. Na Índia, o extrato aquoso das folhas é empregado no tratamento de disenteria e HA (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2004).

Os constituintes químicos de *P. edulis* compreendem glicosídeos, fenóis, alcaloides, carotenoides, óleos voláteis, carboidratos, minerais, dentre outros (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2004).

Estudos em animais demonstraram que as folhas de *P. edulis* apresentam efeitos benéficos sobre o diabetes e o controle glicêmico em ratos diabéticos, além de atividade ansiolítica (MARTINS et al., 2015 ; PETRY et al., 2001). Em outros estudos, o fruto de *P. edulis* foi eficaz no tratamento de hiperglicemia, dislipidemia e como antioxidante em ratos (BARBALHO et al., 2011; KANDANDAPANI; BALARAMAN; AHAMED, 2015). Em um ensaio clínico, o suco da fruta de *P. edulis* foi efetivo como coadjuvante na diminuição da pressão arterial (PA) em associação ao enalapril (ROJAS et al., 2009).

A avaliação da toxicidade oral do extrato das folhas de *P. edulis* em animais não mostrou toxicidade fisiológica, morfológica, neurológica, anatomopatológica ou bioquímica (ROJAS & DÍAZ, 2009).

De acordo com Saad et al. (2009), a dose recomendada para uso do extrato seco (5:1) é de 300-400 mg, 3 vezes ao dia.

### 1.3.9 Melissa (*Melissa officinalis* L.)

*Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), popularmente conhecida como melissa ou erva-cidreira, é uma planta perene, nativa da região leste do Mediterrâneo e oeste asiático (SHAKERI; SAHEBKAR; JAVADI, 2016).

Essa espécie tem sido utilizada na medicina tradicional de diversos países há mais de 2000 anos, com suas propriedades medicinais inicialmente descritas entre os anos 50-70 por Dioscorides, na obra *De Materia Medica*. Na Alemanha, é empregada no tratamento de insônia, melancolia e tristeza; na Áustria, para sintomas gastrointestinais; na Croácia, para tosse; no Líbano, para enxaqueca e problemas estomacais; no Marrocos é usada como tranquilizante e antiespasmódico; no Irã, para depressão, ansiedade, obsessão, psicose, demência, epilepsia, vertigem (SHAKERI; SAHEBKAR; JAVADI, 2016).

Os principais constituintes ativos de *M. officinalis* são compostos voláteis (geranial, neral, citronelal e geraniol), fenólicos (derivados do ácido caféico, luteolina, naringina, por exemplo) e triterpenos (ácido ursólico e ácido oleanólico, por exemplo) (ARGYROPOULOS & MÜLLER, 2014; AWAD et al., 2009).

Estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que essa espécie vegetal apresenta efeitos ansiolítico, antidepressivo, neuroprotetor, cardioprotetor, anti-inflamatório, hipolipemiante, antioxidante, antiespasmódico, dentre outros (SHAKERI; SAHEBKAR; JAVADI, 2016). O óleo essencial de *M. officinalis* demonstrou atividade anti-inflamatória em animais (BOUNIHI et al., 2013). O extrato da planta exibiu atividade anticonvulsivante e anti-inflamatória em ratos (BHAT et al., 2012; MÜZELL et al., 2013).

Em ensaio clínico controlado, o pó das folhas de *M. officinalis* se mostrou uma importante fonte de antioxidantes, efetivo na redução dos níveis de colesterol (JANDAGHI et al., 2016). Já em ensaio clínico aberto não controlado, o extrato das folhas de *M. officinalis* demonstrou melhora da ansiedade, sintomas relacionados e insônia (CASES et al., 2010).

Com relação à segurança, Bounihi et al. (2013) reportaram ausência de toxicidade em ratos após uso oral de óleo essencial de *M. officinalis* em doses de 300 e 2000 mg/kg. O extrato da planta também não apresentou toxicidade ou mudança de comportamento

em modelo animal com doses de 2000 mg/kg (BHAT et al., 2012). Em um ensaio clínico com indivíduos saudáveis, foi demonstrado que doses diárias de extrato de *M. officinalis*, contendo 500 mg de ácido rosmarínico, se mostraram seguras (NOGUCHI-SHINOHARA et al., 2015).

A dose recomendada para adultos do pó das folhas de *M. officinalis* é de 0,19-0,55g, 2 a 3 vezes ao dia (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013).

#### 1.3.10 Mulungu (*Erythrina mulungu* Mart. ex Benth)

*Erythrina mulungu* Mart. ex Benth (Fabaceae), popularmente conhecida como mulungu, é uma espécie nativa do Brasil, utilizada na medicina tradicional devido a seus efeitos no sistema nervoso central, tais como anticonvulsivante, antidepressivo, sedativo e hipnótico (FAGGION et al., 2011). As principais partes utilizadas dessa planta medicinal são as cascas e as inflorescências, onde foram detectadas flavanonas e leucoantocianidinas. Já nas folhas, foram encontradas xantonas (DE BONA et al., 2012).

Estudos tem demonstrado a presença de efeitos analgésico e anti-inflamatório no extrato bruto de *E. mulungu* (VASCONCELOS et al., 2003). Ensaio animais demonstraram efeito ansiolítico e anticonvulsivante (FAGGION et al., 2011; FLAUSINO JUNIOR et al., 2007; ONUSIC et al., 2002)

Os extratos hidroalcoólicos das folhas e inflorescências apresentaram ausência de citotoxicidade em animais, porém caracterizaram-se como potencialmente genotóxicos. O uso de preparações à base de *E. mulungu* deve ser feito com cautela, observando-se a dose utilizada, pois o risco de mutagenicidade não deve ser descartado, principalmente quando usada cronicamente (DE BONA et al., 2012).

As sementes de mulungu são consideradas tóxicas, e devido à sua ação cardiodepressora, essa planta está contra-indicada nos casos de insuficiência e arritmias cardíacas (FERRO, 2008). Além disso, *E. mulungu* pode potencializar a ação de medicamentos ansiolíticos (SAAD et al., 2009).

De acordo com Saad et al. (2009), a dose diária recomendada é de 50 a 200 mL do infuso ou decocto (2%), 1 a 4 mL do extrato fluido e 5 a 20 mL da tintura.

### 1.3.11 Pata de vaca (*Bauhinia forficata* Link)

A árvore *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae), popularmente conhecida como pata de vaca, é originária do Brasil, onde é amplamente utilizada como antidiabético (PEPATO et al., 2004; TROJAN-RODRIGUES et al., 2012). As espécies do gênero *Bauhinia* são compostas por lactonas, flavonoides, terpenoides, esteroides, triterpenos, taninos e quinonas (SILVA et al., 2010). Dentre os constituintes químicos encontrados nas folhas de *B. forficata*, destacam-se kaempferitrina e quercetina O-glicosídeo (CUNHA et al., 2010; SOUSA et al., 2004).

A atividade hipoglicemiante de *B. forficata* foi observada em ensaio com ratos, em que as folhas dessa espécie foram efetivas na redução da glicemia em animais normais e diabéticos (SILVA et al., 2002). Lino et al. (2004) observaram que a administração oral de extratos de *B. forficata* é capaz de reduzir os níveis de glicose, triglicérides, colesterol total e HDL. A administração da infusão das folhas de *B. forficata* em camundongos diabéticos demonstrou efeito antioxidante de redução de dano hepático (SALGUEIRO et al., 2016).

Estudo em animais investigou toxicidade do decocto de *B. forficata* no pâncreas, tecido muscular, fígado e rins, e evidenciou a segurança do uso dessa espécie em relação a esses órgãos (PEPATO et al., 2004).

A dose recomendada para uso diário é de 2 a 5 g da planta seca ou 10 a 15 mL de tintura (SAAD et al., 2009).

### 1.3.12 Quebra pedra (*Phyllanthus niruri* L.)

*Phyllanthus niruri* L. (Phyllantaceae) é uma espécie nativa da região da floresta amazônica e de outras áreas tropicais, como o sul da Ásia, Índia e China, utilizada há vários anos na medicina tradicional brasileira, indiana, chinesa e indonésia para o tratamento de várias condições de saúde, tais como diabetes, malária, cálculos renais, hepatotoxicidade (BAGALKOTKAR et al., 2006).

As atividades biológicas de *P. niruri* têm sido atribuídas à presença de lignanas, taninos, cumarinas, terpenos, flavonoides, alcaloides, saponinas e fenilpropanoides (BAGALKOTKAR et al., 2006). Os alcaloides apresentam atividade antiespasmódica, favorecendo o relaxamento do músculo liso e a eliminação do cálculo urinário; os triterpenos reduzem a deposição de cristais renais, são hepatoprotetores, hipolipidêmicos, antilítotônicos, anticancerígenos e anti-inflamatórios (CRUCES et al., 2013).

Essa espécie é popularmente conhecida como quebra pedra, devido à sua eficácia na eliminação de cálculos renais e no tratamento de outras desordens renais. Boim, Heilberg e Schor (2010), em um estudo de revisão, concluíram que *P. niruri* apresenta efeito preventivo na formação ou eliminação de cálculos, se mostrando útil no tratamento de nefrolitíase. Não foram observados EA renais, cardiovasculares, neurológicos ou toxicidade relacionada ao uso dessa planta medicinal. Além disso, estudos *in vitro* tem demonstrado o efeito hepatoprotetor dessa espécie vegetal (BHATTACHARJEE & SIL, 2007; SYAMASUNDAR et al., 1985)

Testes *in vivo* e *in vitro* demonstraram ausência de genotoxicidade, citotoxicidade e toxicidade geral relacionadas ao uso de extrato de *P. niruri* (ASARE et al., 2012). Ensaio em animais verificaram que *P. niruri* pode provocar infertilidade masculina, quando utilizada por longos períodos (ASARE et al., 2013).

A dose recomendada para uso é de 500 a 2000 mg/dia do pó de *P. niruri* (SAAD et al., 2009). De acordo com Ferro (2008), doses superiores a 4 g/dia podem provocar diarreia.

#### **1.4 Segurança no uso de plantas medicinais**

Embora o uso de plantas medicinais seja uma prática tradicional em muitas culturas, a segurança é um aspecto importante de qualquer intervenção em saúde. O conceito de que plantas medicinais são produtos “naturais”, e têm uma longa tradição de uso pela população, com ausência de relatos de reações adversas relacionadas a seu uso, não são suficientes para garantir sua segurança (ARAB, 2000; (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000a). Apesar do seu elevado potencial terapêutico e de muitos desses produtos serem amplamente utilizados há vários anos, muitos nunca foram testados, ou nunca tiveram seu uso monitorado (EKOR, 2014).

Com o interesse crescente por produtos derivados de plantas medicinais, principalmente por influência da mídia, problemas relacionados à segurança do seu uso têm se tornado uma preocupação mundial (NEERGHEEN-BHUJUN, 2013; NICOLETTI et al., 2015). A toxicidade de medicamentos preparados com plantas pode parecer trivial, quando comparada com os tratamentos convencionais, entretanto é um assunto sério de saúde pública. Os dados mais recentes disponíveis no Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) sobre intoxicação provocada por plantas, relatam a ocorrência de casos relacionados à erros de administração (n=5), uso terapêutico (n=4),

auto-medicação (n=6), abuso (n=16) e uso indevido (n=23), dentre outros, no ano de 2016 (BRASIL, 2019).

A crença equivocada de que produtos naturais não são tóxicos e de que são isentos de efeitos adversos levam ao uso inapropriado e sem restrições, por vezes excessivo ou crônico, resultando em graves problemas de saúde. Tem sido demonstrado que plantas são capazes de desencadear uma grande variedade de reações adversas, devido aos seus próprios constituintes, à interações com outros medicamentos, ou ainda às características do paciente, tais como idade, condições fisiológicas e perfil genético (BALBINO & DIAS, 2010). Exemplos clássicos são as complicações cardiovasculares associadas à *Ephedra* e a nefrotoxicidade causada por *Aristolochia* em humanos (EKOR, 2014; JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010).

Produtos feitos com *Ephedra* rapidamente ganharam popularidade nos EUA na década de 1920 como descongestionantes nasais, estimulantes do sistema nervoso central e no tratamento da asma. Estudo feito em 2003 para avaliar a segurança de *Ephedra* e outras plantas medicinais demonstrou que o risco relativo de uma reação adversa a *Ephedra* foi 100 vezes superior em comparação a todas as outras plantas avaliadas, chegando a 720 vezes maior que a *Ginkgo biloba* (BENT et al., 2003). Diante dos inúmeros relatos de reações adversas graves à *Ephedra*, seu uso foi diminuindo, até a proibição da comercialização de produtos contendo o alcaloide efedrina em 2004 nos EUA (WOOLF et al., 2005).

Espécies de *Aristolochia*, amplamente utilizadas como agentes anti-inflamatórios, foram associadas à nefrotoxicidade, carcinogenicidade e mutagenicidade em seus usuários, atribuídas ao ácido aristolóquico, uma de suas substâncias ativas. Essa descoberta se tornou uma preocupação mundial, com casos de dano renal confirmados na Europa, Ásia e América do Norte, levando à publicação de comunicados de risco por agências regulatórias americana e canadense (CANADA, 2004; JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Outro fator complicador da avaliação da segurança de plantas medicinais é a própria natureza desse tipo de produto, que contém inúmeras substâncias ativas. Ao menos 50.000 compostos já foram isolados de plantas, que são consideradas fontes das mais complexas misturas de substâncias na natureza (GOMASE et al., 2008). Além disso, a segurança e os efeitos toxicológicos demonstrados em estudos com fitoquímicos nem sempre são aplicáveis aos extratos ou plantas inteiras, que são mais comumente

utilizados pela população, demonstrando a importância de se avaliar esses produtos tais quais disponíveis no mercado (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010).

Interações entre os compostos químicos presentes em uma espécie vegetal, entre diferentes plantas usadas em combinação, bem como entre plantas medicinais e medicamentos sintéticos, também constituem um dificultador da avaliação de segurança do uso desses produtos (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010). Plantas medicinais contêm uma grande quantidade de compostos farmacologicamente ativos, o que aumenta a possibilidade de interações medicamentosas (NEERGHEEN-BHUJUN, 2013).

Há diversos relatos na literatura de interação entre a Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) e medicamentos metabolizados pela isoenzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo de mais de 50% dos medicamentos prescritos (TACHJIAN; MARIA; JAHANGIR, 2010). Foram observadas a ocorrência de concentrações plasmáticas sub-terapêuticas de ciclosporina, e até mesmo rejeição de transplantes provocados por essa espécie vegetal (BARONE et al., 2000; BARONE et al., 2001; BREIDENBACH, et al., 2000; TACHJIAN; MARIA; JAHANGIR, 2010). Considerando a possibilidade desse tipo de interação, a ANVISA determinou a apreensão de todos os produtos contendo Erva de São João que não contivessem uma tarja vermelha com os dizeres "Venda sob prescrição médica", e sem registro nessa agência (BRASIL, 2002a). No Reino Unido, a suspeita de gravidez não planejada provocada pela interação entre a Erva de São João e contraceptivos hormonais levou a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde desse país a alertar os profissionais de saúde a aconselharem as pacientes para não fazerem uso concomitante desse dois produtos (UNITED KINGDOM, 2014).

Plantas medicinais são amplamente utilizadas em todo o mundo. Entretanto, ainda há uma grande lacuna entre o que a população utiliza e as evidências científicas. Estudos apontam para a necessidade de se realizar pesquisas de alta qualidade sobre plantas medicinais, em busca de uma "fitoterapia baseada em evidências", tornando o cuidado em saúde mais seguro (CARMONA & PEREIRA, 2013). Ensaios clínicos controlados randomizados são considerados a melhor maneira de se determinar a segurança e a eficácia de um tratamento. No entanto, observa-se uma escassez desse tipo de estudo envolvendo plantas medicinais e fitoterápicos, principalmente devido à não exigência das agências reguladoras (TACHJIAN; MARIA; JAHANGIR, 2010).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que, durante o processo obrigatório de registro de um fitoterápico, deve-se apresentar relatório que comprove a sua segurança e eficácia/efetividade. Os ensaios não clínicos e clínicos

correspondem a uma das estratégias para tal comprovação, podendo ser substituídos por registro simplificado quando o produto em questão constar na Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado da Instrução Normativa 02/2014, ou nas monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Européia (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2014b).

A vigilância em reações adversas a esse tipo de produto consiste principalmente em relatos voluntários de consumidores e profissionais da saúde, e publicações que são usualmente relatos individuais (*single reports*) ou séries de casos (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010). No Brasil, entre 2008 e 2012, as notificações de EA de produtos à base de espécies vegetais no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) foi inferior a 1% dos itens notificados como medicamentos. Isso se deve ao fato de que a população usuária não considera que esses produtos possam representar riscos, e os profissionais de saúde não questionam seus pacientes sobre o uso de espécies vegetais. A negligência de ambos contribui para que produtos dessa natureza sejam omitidos das investigações de causa-efeito dos EA (LIMA; VOSGERAU; GOMES, 2015).

Um artigo de revisão publicado em 2010 apresentou os resultados de uma investigação detalhada das informações científicas disponíveis sobre aproximadamente 1.000 plantas mais comumente utilizadas nos países ocidentais. Observou-se que haviam ensaios clínicos publicados sobre atividades farmacológicas e aplicações terapêuticas para apenas 156 espécies. Além disso, cerca de 0,5% eram tóxicas ou alergênicas, e seu uso deveria ser suspenso (CRAVOTTO et al., 2010).

Um outro estudo sobre revisões sistemáticas de segurança de uma série de terapias complementares, demonstrou que o número de plantas medicinais investigadas é baixo comparado ao utilizado na prática. De um total de 88 revisões incluídas no estudo, 29% se referiam a plantas individualmente, 22% a plantas e/ou suplementos em geral, e 8% a plantas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e indiana (PILKINGTON & BOSHNAKOVA, 2012).

A preocupação com a segurança do uso de plantas medicinais foi demonstrada pelo Governo Brasileiro cerca de duas décadas anteriores à criação das Políticas Nacionais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e de Práticas Integrativas e Complementares (BRASIL, 2006d; BRASIL, 2006b). Em 1981, o MS destacou o estudo de plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica (BRASIL, 2001). Em 1982, foi criado o PPPM da CEME/MS, que permaneceu vigente durante 15 anos. O

objetivo desse programa foi de contribuir para o desenvolvimento de uma terapêutica alternativa e complementar, com embasamento científico, por meio de estudos para comprovar atividades farmacológicas e/ou toxicológicas de um conjunto de plantas brasileiras potencialmente medicinais, visando sua inclusão na RENAME (BRASIL, 2006c; BRASIL, 2006d).

Foram preconizados ensaios mínimos e indispensáveis para a condução de estudos farmacológicos pré-clínicos, clínicos e toxicológicos, com a finalidade de atestar a segurança e a eficácia das espécies vegetais estudadas. Um total de 74 espécies vegetais foram selecionadas, e os estudos foram realizados considerando o mesmo modo de preparo empregado pela população ao fazer uso dessas plantas medicinais (BRASIL, 2006c).

Durante a vigência do PPPM, 55 espécies vegetais foram investigadas, dentre as quais 50 foram submetidas a estudos de farmacologia pré-clínica, 15 de farmacologia clínica, 34 de toxicologia pré-clínica e 15 de toxicologia clínica, sendo que 13 realizaram todos esses ensaios. Dentre as que se submeteram aos testes de toxicologia pré-clínica, foram observados indícios de ação tóxica em 6 espécies, a saber *Annona squamosa* L., *Artemisia vulgaris* L., *Chenopodium ambrosioides* L., *Foeniculum vulgare* Mill., *Lippia alba* (Mill) N.E. Br. e *Melissa officinalis* L. (BRASIL, 2006c).

#### 1.4.1 Dano hepático induzido por plantas medicinais (*Herb induced liver injury*-HILI)

Uma das principais complicações relacionadas ao uso de plantas medicinais é a chamada *Herb Induced Liver Injury* (HILI), termo atribuído ao dano hepático provocado pelo uso de plantas medicinais. A HILI é considerada um tipo específico de *Drug Induced Liver Injury* (DILI), que se trata do dano hepático causado por medicamentos.

Clinicamente, a HILI pode se manifestar desde por meio de alterações assintomáticas em testes bioquímicos específicos para função hepática, até falência hepática aguda com necessidade de transplante de fígado. E trata-se de uma patologia de difícil diagnóstico, possível apenas por exclusão de outras causas de doenças hepáticas, associada aos testes laboratoriais e à confirmação através da avaliação da causalidade (BUNCHORNTAVAKUL & REDDY, 2013).

A prevalência e incidência global de HILI são desconhecidas, devido ao sub relato dos casos e à falta de diagnóstico correto (TESCHKE & EICKHOFF, 2015). Teschke e Eickhoff (2015), em um estudo de revisão da literatura sobre HILI, identificaram 61 plantas

ou misturas de plantas empregadas na MTC, e 111 outras espécies vegetais e fitoterápicos não relacionados à MTC com relatos de dano hepático em potencial.

Entre os anos de 1997 a 2006 foram registrados 1676 casos de DILI no Japão, dos quais 7,1% estavam relacionados a HILI (DEVARBHAVI, 2012). No Reino Unido, os casos de HILI levaram os prescritores em MTC a adotar o monitoramento das funções hepáticas como uma prática padrão do tratamento (SHAW, 2010). Em um estudo realizado em Kochi, na Índia, de 1440 pacientes avaliados, 94 (6,52%) foram considerados portadores de lesão hepática causada pela ingestão de produtos ayurvédicos e contendo plantas medicinais, apresentando uma alta mortalidade em alguns grupos (PHILIPS; PARAMAGURU; AUGUSTINE, 2017). Na Coreia, 1,9% dos pacientes hospitalizados usuários de plantas medicinais investigados apresentaram dano hepático, com indicativo de ocorrência devido ao uso concomitante de medicamentos convencionais (JEONG et al., 2012).

A planta medicinal *Piper methysticum* G. Forster, popularmente conhecida como Kava-Kava, exemplifica o potencial hepatotóxico de uma espécie vegetal. Amplamente utilizada para o tratamento de ansiedade e insônia, essa planta esteve entre os 10 fitoterápicos mais vendidos no Brasil nos anos de 1999 a 2002 (CORDEIRO, CHUNG, SACRAMENTO, 2005; TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Em 2002, o órgão regulador americano FDA, após receber vários relatos de ocorrência de danos hepáticos associado ao uso de produtos contendo Kava-Kava, alertou os consumidores e profissionais da saúde sobre o risco potencial do consumo dessa planta medicinal (UNITED STATES OF AMERICA, 2002). Relatos de EA gerados em outros países relacionaram esses produtos à hepatite, cirrose e falência hepática, com 4 pacientes necessitando de transplante de fígado. Com isso, agências regulatórias da Alemanha, Suíça, França, Canadá e Reino Unido adotaram medidas que vão desde alertas até a retirada dos produtos contendo Kava-Kava do mercado (UNITED STATES OF AMERICA, 2002). No Brasil, ainda em 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou a obrigatoriedade de registro para esses produtos, bem como de embalagem contendo tarja vermelha com os dizeres "Venda sob prescrição médica" (BRASIL, 2002b).

## 1.4.2 Terminologia

Faz-se necessário esclarecer os conceitos relacionados à segurança do uso das intervenções em saúde sob a ótica da farmacovigilância, uma vez que emprega diversos termos semelhantes e que muitas vezes são usados indiscriminadamente.

A farmacovigilância compreende a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, conhecimento e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos e outros produtos para a saúde, incluindo as plantas medicinais e demais preparações que as empregam. Representa um papel de grande importância na revisão do perfil de segurança de medicamentos e produtos disponíveis no mercado e tradicionalmente utilizados pela população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Nesse contexto, a EMA, em consenso com a OMS, considera que **reação adversa a medicamento** (RAM) é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, e que ocorre em doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de doenças, ou para modificação de funções fisiológicas. Já **evento adverso** (EA) se trata de qualquer ocorrência médica desagradável em um paciente ao qual foi administrado um produto farmacêutico, e que não necessariamente possui uma relação causal com esse tratamento. Pode ser qualquer sinal (inclusive resultados laboratoriais anormais), sintoma ou doença desfavorável e não intencional, temporariamente associada ao uso de um produto medicinal, estando ou não relacionada a esse produto. De acordo com essas agências, o termo **efeito colateral** não deve ser utilizado, e particularmente não deve ser considerado sinônimo de EA ou reação adversa (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Corroborando as definições dessas agências, a Cochrane considera que **evento adverso** (EA) corresponde a um desfecho desfavorável que ocorre durante ou depois do uso de um medicamento ou outra intervenção, mas que não é necessariamente causado por ele. Já o **efeito adverso** se trata de um EA para o qual a relação causal entre a intervenção e o evento é de ao mínimo uma possibilidade razoável. A **reação adversa a medicamento** é um efeito adverso específico a um medicamento. O **efeito colateral** é qualquer efeito não intencional de um medicamento, adverso ou benéfico, que ocorre com doses normalmente utilizadas para o tratamento pretendido. E as **complicações** se referem a EAs ou efeitos adversos que surgem após procedimentos cirúrgicos ou outras intervenções invasivas (LOKE; PRICE; HERXHEIMER, 2011).

E ainda há autores que afirmam que os termos **reação adversa** e **efeito adverso** são intercambiáveis, considerando apenas que o primeiro é relacionado ao ponto de vista do paciente, e o segundo, do medicamento (EDWARDS & ARONSON, 2000).

#### 1.4.3 Gravidade de eventos adversos

Escalas de graduação de toxicidade de EA são utilizadas em estudos científicos, principalmente em ensaios clínicos, para classificar os EA observados segundo sua gravidade (CHAUDHRY et al., 2016). Revisões sistemáticas sobre segurança do uso de terapias complementares também apresentam essa estratégia para quantificar e categorizar os resultados obtidos (PILKINGTON & BOSHPAKOVA, 2012).

O *National Institutes of Health* (NIH), agência governamental dos EUA, recomenda o uso de tabelas padronizadas para interpretação e graduação de sinais, sintomas e exames laboratoriais alterados observados em pesquisas com seres humanos (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003b). Para isso, podem ser empregadas diversas ferramentas, de acordo com a finalidade e a natureza da investigação.

Em estudos sobre EA relacionados a tratamentos oncológicos, utilizam-se as escalas de graduação do *National Cancer Institute* (NCI) e da *Division of Cancer Therapy Evaluation Program* (CTEP), respectivamente intituladas *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) e *CTEP Common Toxicity Criteria* (CTC) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1999a; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1999b; UNITED STATES OF AMERICA, 2017a). Nos casos dos ensaios clínicos realizados dentro do escopo de atuação da *Division of AIDS* (DAIDS), órgão do *U.S. Department of Health and Human Services*, emprega-se a *DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events* (UNITED STATES OF AMERICA, 2017b).

Já a tabela da OMS, intitulada *World Health Organization* (WHO) *Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events* (WHO-TGS), ou *WHO Toxicity Tables* (Anexo 1), diferentemente das demais descritas acima, trata-se de uma escala inespecífica para uma determinada enfermidade, o que permite um emprego mais amplo dessa ferramenta (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). A WHO-TGS consiste em uma escala de graduação da gravidade de EA hematológicos, hepáticos, bioquímicos, eletrolíticos, renais, cardíacos, respiratórios, gastrointestinais, neurológicos e neuromusculares, manifestados tanto clinicamente

quanto através de exames laboratoriais. De acordo com critérios específicos para cada parâmetro, os EA são classificados em 4 graus diferentes de toxicidade, sendo que o grau 1 representa o EA menos grave, enquanto o grau 4 é aquele de maior gravidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Destaca-se a importância dessa ferramenta para a avaliação da segurança de intervenções terapêuticas em geral, permitindo uma abordagem prática baseada em exames laboratoriais.

#### 1.4.4 Causalidade de eventos adversos

Conforme explicitado anteriormente, um EA só pode ser considerado um efeito adverso ou uma reação adversa após a suspeita ou confirmação da causalidade relacionada a um produto de saúde (NECYK et al., 2015). A avaliação da causalidade consiste na atribuição de um grau de probabilidade de um EA observado estar relacionado ao uso de determinado produto. Não há um método universalmente aceito para estabelecer essa relação, sendo que os diversos métodos empregados se baseiam em três abordagens distintas: algorítmica, probabilística e análise por experts (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010; NEERGHEEN-BHUJUN, 2013).

Independentemente da ferramenta empregada, os fatores que devem ser considerados na avaliação da causalidade são: a temporalidade entre a exposição ao produto suspeito e o surgimento do EA; outros possíveis diagnósticos (causas alternativas); padrão de comportamento farmacológico/fisiológico do produto ou de seus constituintes químicos; investigação de parâmetros objetivos de funcionamento de diversos órgãos, tanto antes do uso do produto (*baseline*), como após sua introdução; reação mediante a retirada/diminuição e reexposição/aumento da dose (EDWARDS & ARONSON, 2000; FARCAS & BOJITA, 2009).

Existem métodos algorítmicos específicos para função hepática, que devem ser utilizados preferencialmente para avaliação de causalidade nos casos de suspeita de HILI/DILI. Há aqueles empregados em avaliações prospectivas, tais como o *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), o *Clinical Diagnostic Scale* (CDS) ou Escala de Maria & Victorino, e a escala do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Já o método do *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN), e o *Causality Assessment Tool* (CAT) são limitados a avaliações retrospectivas (GARCÍA-CORTÉS et al., 2011; TESCHKE; EICKHOFF; SCHULZE, 2013; TESCHKE et al., 2013).

Na avaliação da causalidade não relacionada a um órgão específico, o mais apropriado é o emprego de algorítmicos desenvolvidos para qualquer tipo de EA, como o Algoritmo de Naranjo e os métodos de Karch e Lasagna e o de introspecção global da Organização Mundial de Saúde (Método WHO) (NARANJO et al., 1981; TESCHKE; EICKHOFF; SCHULZE, 2013; TESCHKE et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000b).

A Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamento de Naranjo, também conhecida como Algoritmo de Naranjo (Quadro 2), foi desenvolvida por Naranjo e colaboradores com o objetivo de ser um método simples para avaliar a causalidade de EA em diversas situações clínicas. Segundo eles, as vantagens desse método são a simplicidade e ampla aplicabilidade, requerendo apenas mínimas modificações em circunstâncias especiais (NARANJO et al., 1981).

**Quadro 2** – Algoritmo de Naranjo.

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma dos scores
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
<b>Score total</b>				

Fonte: NARANJO et al., 1981.

De fato, as características apresentadas pelo Algoritmo de Naranjo o tornam o método de determinação da causalidade mais empregado na prática clínica (FARCAS & BOJITA, 2009). É amplamente empregado na investigação de EA envolvendo diversas classes de medicamentos utilizados em ambiente hospitalar e domiciliar, descrito na literatura tanto em relatos de casos quanto em estudos observacionais prospectivos (FATHALLAH et al., 2015b; JONES et al., 2016; KABBARA & KORDAHI, 2015; KURIAN

et al., 2016; MORIMOTO et al., 2015; NEWMAN; MALLA; GOJO, 2016; NGUYEN et al., 2015; NISHIYAMA et al., 2002; PADMAVATHI; MANIMEKALAI; AMBUJAM, 2013; STEBER; PERKINS; HARRIS, 2016).

A avaliação da causalidade de intervenções complexas, como é o caso da fitoterapia, é considerada desafiadora (JORDAN; CUNNINGHAM; MARLES, 2010; PILKINGTON & BOSNAKOVA, 2012). O Algoritmo de Naranjo vem sendo utilizado em diversas publicações, na avaliação da causalidade de eventos adversos não relacionados a um órgão específico, causados pelo uso de produtos contendo plantas medicinais isoladamente ou em associação com medicamentos sintéticos (BARONE et al., 2001; BIANCHI et al., 2004; BILGI et al., 2010; BOULLATA, MCDONNELL, OLIVA, 2003; DEFRATES et al., 2005; LAMBERT & CORMIER, 2001; MIRODDI et al., 2012; NECYK et al., 2015; RIVERA et al., 2012; SOBIERAJ & FREYER, 2010).

De acordo com Naranjo et al. (1981), a probabilidade do EA ter sido causado pelo produto sob investigação é classificada em 4 categorias, denominadas **definida, provável, possível e duvidosa**, conforme o *score* total obtido no algoritmo.

O EA **definido** (*score*  $\geq 9$ ) é aquele que apresenta uma sequência temporal entre o uso do medicamento e o surgimento do EA ou há a detecção de níveis tóxicos desse produto no sangue ou tecidos; é condizente com respostas já conhecidas ao medicamento suspeito; está relacionado à melhora do quadro com a suspensão do uso e o resurgimento do EA quando da reexposição ao produto em questão.

O EA **provável** (*score* de 5 a 8) apresenta uma sequência temporal entre o uso do medicamento e o surgimento do EA; é condizente com respostas já conhecidas ao medicamento suspeito; foi confirmado pelos resultados obtidos com a suspensão do uso, mas não pela reexposição; não pode ser explicado pelas características conhecidas do estado clínico do indivíduo (NARANJO et al., 1981).

EA **possível** (*score* de 1 a 4) é aquele em que se observa uma sequência temporal entre o uso do medicamento e o surgimento do EA; que possivelmente segue padrões de respostas já conhecidas ao medicamento suspeito; que pode ser explicado por características relacionadas à doença do indivíduo (NARANJO et al., 1981).

E os EA relacionados a outros fatores distintos do produto sob investigação são considerados **duvidosos** (*score*  $\leq 0$ ) (NARANJO et al., 1981).

Diante desse cenário, o presente estudo foi desenvolvido para investigar se o uso de 12 plantas medicinais tradicionalmente empregadas na fitoterapia é seguro,

contribuindo com as necessidades do SUS de investigação das espécies vegetais elencadas na lista da RENISUS.

O elevado interesse no uso de espécies vegetais corrobora com a OMS no que diz respeito à importância e magnitude do emprego das plantas medicinais no cotidiano das pessoas, e reforça a necessidade da realização de estudos de segurança e eficácia, criando um arcabouço científico para as tradições populares.

Práticas e conceitos de farmacovigilância, visando a detecção e avaliação de EA relacionados ao consumo desses produtos, foram adotados em uma abordagem ainda não explorada para a obtenção de parâmetros para a promoção do uso seguro e racional da fitoterapia.

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar a segurança clínica referente ao uso de 12 drogas vegetais em indivíduos atendidos em um Ambulatório de Fitoterapia do serviço público de saúde do estado de Goiás.

### 2.2. Objetivos específicos

- Determinar o perfil sócio-demográfico, clínico e farmacoterapêutico dos participantes do estudo.
- Investigar a ocorrência de comprometimento hematológico, metabólico, renal e hepático decorrentes do uso dos produtos sob investigação, por meio da avaliação de exames laboratoriais.
- Identificar e classificar os eventos adversos decorrentes do uso dos produtos sob investigação, utilizando *WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events* (WHO-TGS) (Anexo 1).
- Estabelecer a relação de causalidade entre os eventos adversos observados e as drogas vegetais sob investigação utilizadas, por meio do Algoritmo de Naranjo.

### 3.1 Tipo de estudo

Estudo clínico de segurança não controlado, do tipo “antes/depois”, aberto, prospectivo, com um grupo único de intervenção, composto por indivíduos adultos de ambos os sexos.

### 3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em um centro de referência em PICS, vinculado à SES-GO. Trata-se de um centro multidisciplinar de atendimento ambulatorial exclusivamente pelo SUS, da cidade de Goiânia, estado de Goiás. Em funcionamento desde 1986, a instituição oferece 18 práticas integrativas, incluindo auriculoterapia, ayurveda, arteterapia, aromaterapia, cromoterapia, florais de Bach, quiropraxia, acupuntura com eletroestimulação, reflexologia, massagem terapêutica, moxabustão, ventosaterapia, reike, homeopatia, meditação, musicoterapia, fitoterapia e yoga (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2018; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2019).

O acesso à instituição é por meio do Complexo Regulador do município de Goiânia, que faz encaminhamentos de todo o estado de Goiás (HOSPITAL OFERECE MEDICINA INTEGRATIVA PARA OS USUÁRIOS DO SUS, 2017). Realiza em média 2.122 atendimentos mensais, dispensa medicamentos homeopáticos e fitoterápicos e faz o cultivo de mais de 35 espécies de plantas medicinais no horto medicinal do local (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2019). A equipe multiprofissional é formada pelas áreas médica, enfermagem (enfermeiros e técnicos de enfermagem), fisioterapia, fonoaudiologia, assistência social, farmácia, terapia ocupacional, psicologia, nutrição e engenharia agrônoma (HOSPITAL OFERECE MEDICINA INTEGRATIVA PARA OS USUÁRIOS DO SUS, 2017).

### 3.3 Aspectos éticos

O presente estudo consiste de um recorte do projeto de pesquisa submetido previamente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás

(UFG) e aprovado sob os pareceres 805.316 (Versão 1) e 1.705.488 (Versão 2) (Anexos 2 e 3, respectivamente).

Fez-se necessária a submissão do referido projeto ao CEP do Centro de Excelência em Ensino, Pesquisa e Projetos Leide das Neves Ferreira, referente à instituição onde o estudo foi realizado, caracterizada como coparticipante. O mesmo foi aprovado sob o parecer 1.771.217 (Anexo 4).

Foram seguidos os princípios éticos vigentes para pesquisa com seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012a). Os indivíduos foram informados previamente das condições, dos objetivos e dos riscos do estudo. Foram ainda esclarecidos quanto a total liberdade de se desligarem do estudo a qualquer momento, sem que houvesse qualquer prejuízo no seu atendimento na instituição. Os usuários que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 5) em duas vias, permanecendo uma com eles e outra com o pesquisador.

### **3.4 Drogas vegetais estudadas**

O estudo foi realizado com as 12 drogas vegetais descritas no Quadro 3. Essas espécies vegetais foram selecionadas pelos investigadores, com auxílio do então Diretor técnico da instituição onde o estudo foi realizado, por serem as mais frequentemente prescritas no local. Todas essas drogas vegetais foram adquiridas de fornecedores qualificados. As mesmas vieram acompanhadas de laudos atestando a sua qualidade (Anexo 7).

As formulações fitoterápicas para uso oral foram prescritas aos participantes do estudo pelo médico da instituição colaborador do estudo, considerando a clínica de cada paciente. As mesmas foram manipuladas na forma de cápsulas em uma farmácia de manipulação comercial selecionada pelos investigadores, empregando-se nessas formulações exclusivamente as matérias-primas vegetais adquiridas pelos investigadores, e as cápsulas gelatinosas fornecidas pela própria farmácia. Essas formulações foram entregues aos participantes pelo investigador, contendo quantidade suficiente para 30 dias de uso.

**Quadro 3** - Nomes científico e popular, parte da planta, apresentação da matéria-prima e forma farmacêutica das drogas vegetais empregadas no estudo.

Nome científico	Nome popular	Parte da planta utilizada	Apresentação da matéria-prima utilizada	Forma farmacêutica utilizada
<i>Curcuma longa</i> L.	Açafrão	Rizoma	Pó	Cápsulas
<i>Cynara scolymus</i> L.	Alcachofra	Folhas	Rasura	Cápsulas
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Camomila	Flores	Pó	Cápsulas
<i>Equisetum arvense</i> L.	Cavalinha	Partes aéreas	Pó	Cápsulas
<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek	Espinheira santa	Folhas	Pó	Cápsulas
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre	Rizoma	Pó	Cápsulas
<i>Mikania glomerata</i> Spreng	Guaco	Folhas	Pó	Cápsulas
<i>Passiflora edulis</i> Sims.	Maracujá	Folhas	Pó	Cápsulas
<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissa	Folhas	Pó	Cápsulas
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ex Benth	Mulungu	Casca	Pó	Cápsulas
<i>Bauhinia forficata</i> Link	Pata de vaca	Folhas	Pó	Cápsulas
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Quebra pedra	Planta inteira	Pó	Cápsulas

### 3.5 Amostra

O estudo foi realizado com uma amostra de 42 indivíduos, de ambos os sexos, recrutados ao longo de um período de seis meses (outubro/2016 a abril/2017).

### 3.6 Recrutamento e seleção dos participantes

Os indivíduos foram recrutados por um médico da instituição onde o estudo foi desenvolvido, a partir da sua rotina de atendimento no Ambulatório de Fitoterapia, e encaminhados ao investigador para esclarecimento sobre o estudo e assinatura do TCLE.

Os seguintes critérios de inclusão foram satisfeitos para que os indivíduos participassem do estudo:

- idade entre 18 e 60 anos.
- Exames laboratoriais que não caracterizassem EA de acordo com o WHO-TGS. Os exames realizados e os respectivos valores desfavoráveis estão descritos no item 3.7.1 (Quadro 7, página 71).
- Resultado negativo para Hepatite B, Hepatite C e HIV.

- Voluntário não fez uso da droga vegetal sob investigação nos três meses anteriores ao início do estudo.
- Residência na cidade de Goiânia ou região metropolitana.

Em contrapartida, a presença de qualquer um dos critérios de exclusão relacionados abaixo impossibilitou a participação do indivíduo no estudo:

- hipersensibilidade às plantas medicinais objetos desse estudo ou histórico de reações adversas graves às mesmas.
- Resultados dos exames laboratoriais indicando toxicidade de acordo com o WHO-TGS.
- Gravidez ou lactação.
- Voluntário com qualquer condição que o investigador julgue relevante para a não participação no estudo.

Após a seleção, os indivíduos incluídos no estudo tiveram sua participação encerrada caso manifestassem desejo de desistir, independente das razões apresentadas; diante de resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão em ocasião posterior à admissão; em virtude de não aderência às exigências do protocolo de estudo; ou por qualquer outra condição que, à juízo do investigador, fosse de interesse para manutenção da saúde do participante.

Durante o período de recrutamento, um total de 100 pacientes foram encaminhados pelo médico colaborador para entrevista com o investigador. Após receberem as informações sobre o estudo e serem convidados a participar, 11 indivíduos se recusaram. Os motivos relatados pelos pacientes para a recusa foram: falta de tempo para ir ao laboratório fazer a coleta de sangue e para comparecer às entrevistas com o investigador (7 pacientes); desinteresse (2 pacientes); dificuldade por não residir em Goiânia (2 pacientes).

Um total de 89 pacientes concordaram em participar, e foram instruídos sobre os procedimentos para realização dos exames necessários para seleção. Desses, 12 não compareceram ao laboratório selecionado para coleta de sangue e entrega da urina, mesmo após várias remarcações da data de coleta para os que solicitaram, via contato telefônico feito pelo pesquisador responsável. Por esse motivo foram considerados desistentes.

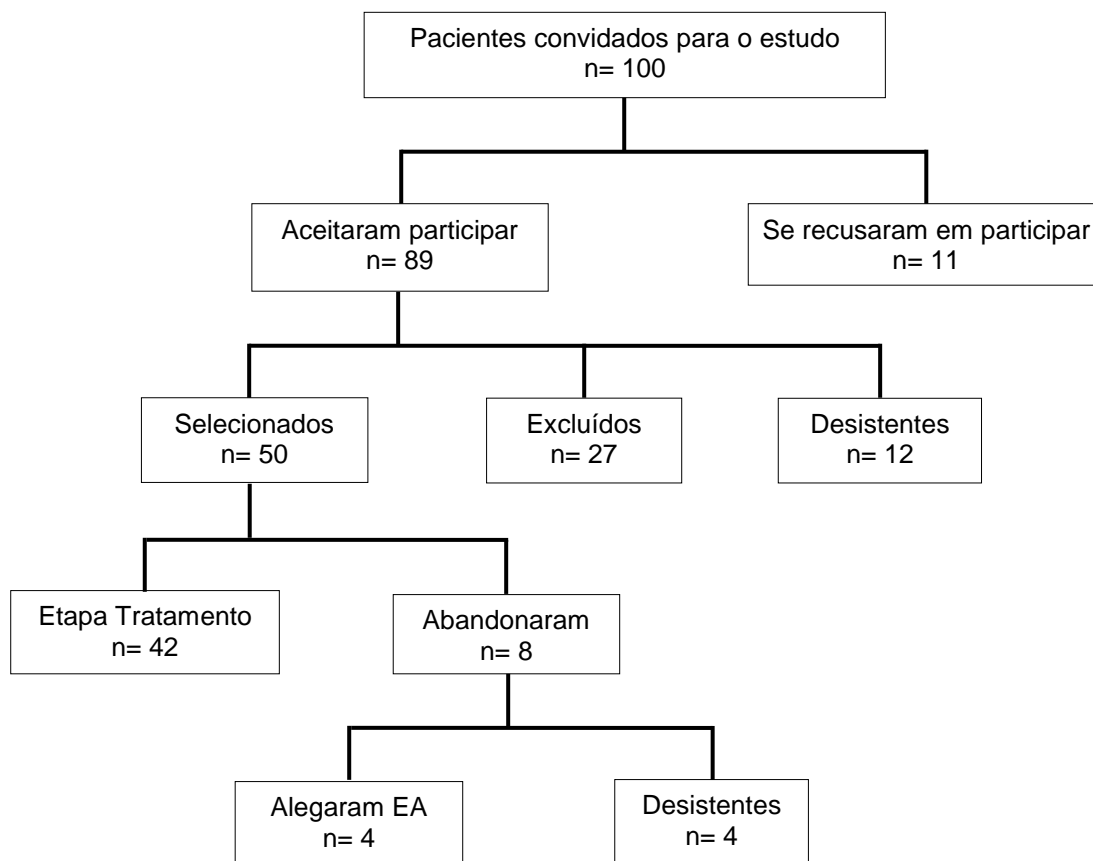
Dentre os 77 usuários que realizaram os exames laboratoriais para seleção, 27 se enquadraram nos critérios de exclusão. Ao total, 24 indivíduos apresentaram resultados

dos exames laboratoriais de seleção com valores indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS, sendo que 4 deles apresentaram também sorologia reagentes para Hepatite B, e 1 para HIV. Outros 2 pacientes foram excluídos devido à sorologia reagentes para Hepatite B, e 1 por sorologia reagentes para Hepatite B e HIV.

Sendo assim, 50 pacientes cumpriram todos os critérios de inclusão, e foram selecionados para participação no estudo, seguindo para a etapa Tratamento. Desses indivíduos, 8 abandonaram o estudo nessa etapa, sendo que 4 deles não compareceram ao laboratório para realização dos exames previstos após o uso da droga vegetal prescrita, mesmo após diversos contatos telefônicos e solicitações de remarcação da data. Outros 4 pacientes alegaram interrupção do uso do produto sob investigação devido à ocorrência de EA, segundo eles causado por esse produto, tais como mal estar geral, aumento de arritmia cardíaca progressiva, dor no abdômem superior e náuseas após o uso do produto, e alucinações.

Dessa maneira, 42 indivíduos deram seguimento a partir da etapa Tratamento. Por se tratar de um estudo do tipo antes/depois do uso das drogas vegetais selecionadas, apenas aqueles que fizeram uso do produto sob investigação e repetiram os exames laboratoriais previstos na etapa Tratamento foram considerados na composição amostral do estudo.

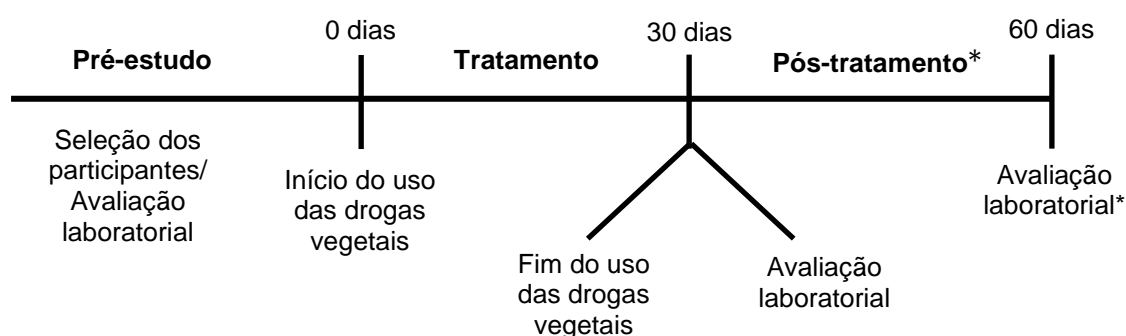
A Figura 1 demonstra o processo relacionado ao recrutamento e seleção dos participantes, com os respectivos números de indivíduos.



**Figura 1** - Fluxograma de recrutamento e seleção dos participantes no estudo.

### 3.7 Delineamento experimental

O estudo foi delineado de forma a permitir a obtenção de parâmetros clínico-laboratoriais relevantes para a detecção de possíveis reações adversas. Foi dividido em três etapas: pré-estudo (seleção dos participantes), tratamento e pós-tratamento (Figura 2).



**Figura 2** - Esquema do delineamento experimental. \* Etapas realizadas apenas para os participantes que apresentaram resultados laboratoriais desfavoráveis na etapa Tratamento de acordo com WHO-TGS.

### 3.7.1 Etapa Pré-estudo (seleção dos participantes)

Essa etapa teve início com o recrutamento dos indivíduos pelo médico da instituição após atendimento no Ambulatório de Fitoterapia. Esses pacientes foram encaminhados ao investigador portando formulário de encaminhamento e prescrição individual de drogas vegetais feita pelo médico (Apêndice 1). Os mesmos receberam todas as informações pertinentes sobre o estudo, e aqueles que concordaram em participar assinaram o TCLE. Os que não concordaram permaneceram com a sua prescrição para providenciarem os medicamentos.

Os indivíduos que consentiram foram submetidos à entrevista, utilizando formulário estruturado elaborado pelo investigador (Apêndice 2) baseado na primeira etapa do processo de cuidado do paciente proposto por Cipolle, Strand e Morley (2006), chamada de análise da situação, e por Correr (2013). Utilizou-se ainda como modelo o Formulário do Prontuário de Registro Farmacêutico de Primeira Consulta, da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2010).

Por meio das respostas verbalizadas dos participantes à esse formulário durante a entrevista, foram obtidas as informações relativas à identificação dos indivíduos e às variáveis demográficas, sociais, clínicas, de hábitos de vida e farmacoterapêuticas investigadas (Quadro 4). A PA e a frequência cardíaca (FC), excepcionalmente, foram informadas pelo médico prescritor, por meio de registro na ficha de encaminhamento (Apêndice 1).

**Quadro 4** - Informações contidas em formulário estruturado de entrevista aplicado aos participantes na etapa Pré-estudo.

<b>Campo</b>	<b>Perfil</b>	<b>Informações obtidas/ variáveis investigadas</b>
Identificação		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nome completo do participante</li> <li>- Data da entrevista</li> <li>- Nome do médico responsável pelo encaminhamento</li> <li>- Nome do entrevistador</li> </ul>
	Demográfico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Data de nascimento</li> <li>- Idade</li> <li>- Sexo</li> <li>- Estado civil</li> <li>- Número de filhos</li> <li>- Auto-declaração de raça</li> </ul>
	Social	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grau de escolaridade</li> <li>- Contratação de Plano de saúde</li> </ul>
	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso</li> <li>- Altura</li> <li>- Índice de Massa Corporal (IMC)</li> </ul>
Condição atual	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Queixa de saúde principal</li> <li>- História clínica</li> </ul>
História pregressa	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doenças anteriores</li> <li>- Cirurgias prévias</li> <li>- Internações prévias</li> </ul>
Eventos adversos (reações adversas a medicamentos (RAM) e alergias)	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocorrência prévia de RAM</li> <li>- Medicamento causador de RAM</li> <li>- Ocorrência prévia de alergia a medicamentos, alimentos e outros produtos</li> <li>- Produto causador de alergia</li> </ul>
Hábitos de vida	Social	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carga horária semanal de trabalho</li> <li>- Tipo de vínculo</li> </ul>
	Hábitos de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atividades de lazer</li> <li>- Número de refeições realizadas</li> <li>- Prática de atividade física (duração)</li> <li>- Consumo de bebida alcoólica</li> <li>- Tabagismo</li> <li>- Consumo de substância ilícita</li> <li>- Quantidade de ingestão diária de sal</li> <li>- Quantidade de ingestão diária de líquidos</li> <li>- Quantidade de ingestão diária de café</li> </ul>
	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolerância alimentar</li> </ul>
Registro de uso atual e nos últimos três meses de medicamentos e suplementos (crônico e esporádico)	Farmacoterapêutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nome do medicamento (comercial ou genérico)</li> <li>- Finalidade de uso</li> <li>- Dosagem/Posologia</li> <li>- Duração do tratamento</li> <li>- Data de início</li> </ul>
Registro de uso atual e nos últimos três meses de plantas medicinais	Farmacoterapêutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nome popular da planta e parte utilizada</li> <li>- Finalidade de uso</li> <li>- Dosagem/Forma/Posologia</li> <li>- Frequência de uso</li> <li>- Data de início</li> </ul>
Avaliação física preliminar	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pressão arterial</li> <li>- Frequência cardíaca</li> </ul>

A PA foi classificada de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (MALACHIAS et al., 2016), ilustrada no Quadro 5. A FC, por sua vez, foi classificada de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que considera FC entre 50 bpm e 100 bpm dentro da faixa de normalidade (PASTORE et al., 2016).

**Quadro 5** - Classificação da pressão arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.

<b>Classificação</b>	<b>PA Sistólica (mm Hg)</b>	<b>PA Diastólica (mm Hg)</b>
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Fonte: MALACHIAS et al., 2016.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros), ambos informados pelo participante. O valor obtido de IMC foi classificado em déficit de peso ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), peso normal ( $IMC \geq 18,5$  e  $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $IMC \geq 25$  e  $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) ou obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (BRASIL, 2015c).

A relação completa dos medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados pelos participantes do estudo foi obtida por meio de relato dos indivíduos, que descreveram os produtos utilizados por eles no momento da entrevista e nos três meses anteriores, prescritos ou não e de uso contínuo ou eventual. Esses medicamentos, e os relatados pelos participantes como causadores de RAM (variável clínica) foram classificados segundo o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Esta classificação organiza os medicamentos em cinco níveis que vão deste o grupo anatómico principal até o fármaco propriamente dito. O primeiro nível, relativo ao possível sítio ou sistema de ação do fármaco, foi empregado nesse estudo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No momento da entrevista, foi agendada com o participante a data de sua ida ao laboratório para realização dos exames laboratoriais referentes à etapa de seleção, que deveria ser a mais próxima possível à da entrevista. Os indivíduos receberam um folheto

com as instruções a serem seguidas para coleta de sangue e de urina, de acordo com os especificidades dos exames a serem realizados (Apêndice 3). O recipiente apropriado para coleta de urina lhes foi entregue pelo investigador no momento da entrevista.

A coleta de sangue e os exames laboratoriais da etapa Pré-estudo foram realizados em laboratório de análises clínicas selecionado pelos investigadores, vinculado a uma universidade pública do estado de Goiás. Os exames realizados nessa etapa estão descritos no Quadro 6, com a descrição dos respectivos valores de referência, metodologias, equipamentos e marcas dos reagentes empregados.

**Quadro 6** - Exames laboratoriais vinculados à etapa Pré-estudo, e respectivos valores de referência, metodologias, equipamentos e marcas dos reagentes empregados.

Exames	Valores de referência	Metodologias	Equipamentos	Marcas reagentes
Hemoglobina	11,5 – 15,5 g/dL (sexo feminino)	Fotometria e microscopia	XS 800i, Sysmex	Sysmex
	13,5 – 17,5 g/dL (sexo masculino)	Fotometria e microscopia	XS 800i, Sysmex	Sysmex
Contagem de neutrófilos totais	1.500 – 7.500 / $\mu$ L	Citometria de Fluxo fluorescente e microscopia	XS 800i, Sysmex	Sysmex
Contagem de plaquetas	150.000 – 500.000 / $\mu$ L	Impedância elétrica e microscopia	XS 800i, Sysmex	Sysmex
Tempo de tromboplastina parcial ativado	25 – 45 s	Formação de coágulo, leitura por laser	CLOTimer	Wama
Tempo de protrombina	11,00 – 15,00 s	Formação de coágulo, leitura por laser	CLOTimer	Wama
Albumina	3,5 – 5,5 g/dL	Verde de bromocresol (VBC)	BS-380 Mindray	Bioclean
Creatinina	0,40 – 1,40 mg/dL	Cinético colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
	0,60 – 1,20 mg/dL	Cinético	Bioclean 3000	Bioclean
Uréia	15 - 40 mg/dL	Cinética de tempo fixo	BS-380 Mindray	Bioclean
Bilirrubina total	0,10 – 1,20 mg/dL	Colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
Fósforo	2,5 – 4,8 mg/dL	UV de ponto final	BS-380 Mindray	Bioclean
	2,5 – 4,5 mg/dL	Cinética (UV)	Cobas C501	Roche
Magnésio	1,60 – 2,40 mg/dL	Mann Yoe	BS-380 Mindray	Bioclean
Cálcio	8,8 – 11,0 mg/dL	Colorimétrica de ponto final	Arsenazo III	Bioclean
	8,8 – 10,5 mg/dL	Colorimétrico Enzimático	Cobas C501	Roche
Glicemia de jejum	65 - 99 mg/dL	Enzimático colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
Potássio	3,5 – 5,5 mmol/L	Eletrodo íon seletivo	AVL 9180	Roche
	3,5 – 5,1 mmol/L	Potenciometria	Cobas C501	Roche
	3,5 – 5,1 mmol/L	Enzimático	BS-380 Mindray	Bioclean

Exames	Valores de referência	Metodologias	Equipamentos	Marcas reagentes
Sódio	135 – 145 mmol/L	Eletrodo íon seletivo	AVL 9180	Roche
	136 – 146 mmol/L	Enzimático	BS-380 Mindray	Bioclean
	136- 145 mmol/L	Potenciometria	Cobas C501	Roche
Amilase	≤ 90 U/L	Cinética (UV)	BS-380 Mindray	Bioclean
Fosfatase alcalina	27 - 100 U/L	Cinético IFCC	BS-380 Mindray	Bioclean
	≤ 115 U/L	Cinético IFCC	Bioclean 3000	Bioclean
Gama-glutamil transferase (Gama-GT)	≤ 38 UI/L (sexo feminino)	Szasz modificado	BS-380 Mindray	Bioclean
	≤ 55 UI/L (sexo masculino)	Szasz modificado	BS-380 Mindray	Bioclean
	≤ 40 UI/L (ambos os sexos)	Szasz modificado	Bioclean 3000	Bioclean
Transaminase glutâmico pirúvica (TGP)	5 - 38 U/L	Cinética (UV)	BS-380 Mindray	Bioclean
	0 – 41 U/L	Cinética (UV)	Bioclean 3000	Bioclean
Transaminase glutâmico oxalacética (TGO)	10 - 37 U/L (sexo feminino)	Cinética (UV)	BS-380 Mindray	Bioclean
	11 - 39 U/L (sexo masculino)	Cinética (UV)	BS-380 Mindray	Bioclean
	0 – 40 UI/L (ambos os sexos)	Cinética (UV)	Bioclean 3000	Bioclean
Colesterol total	≤ 200 mg/dL	Enzimático colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
Colesterol HDL	≥ 60 mg/dL	Enzimático colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
Colesterol LDL	≤ 100 mg/dL	Calculado		
Colesterol VLDL	≤ 30 mg/dL	Calculado		
Triglicérides	≤ 150 mg/dL	Enzimático colorimétrico	BS-380 Mindray	Bioclean
Uranálise - Proteína	≤ 30,0 mg/dL	Tira reagente Combur10 <sup>®</sup> com leitura automática	Urisys 1100 <sup>®</sup> (Roche)	Roche
Uranálise - Hemácia	≤ 10.000/mL	Tira reagente Combur10 <sup>®</sup> com leitura automática e microscopia com câmera de Neubauer	Urisys 1100 <sup>®</sup> (Roche)	Roche
Uranálise - Hemoglobina	Ausente	Tira reagente Combur10 <sup>®</sup> com leitura automática	Urisys 1100 <sup>®</sup> (Roche)	Roche
Sorologia para Hepatite B	< 1,0 s/co (Não reagente)	Quimioluminescência	Architect <i>i1000</i>	Abbott
Sorologia para Hepatite C	< 1,0 s/co (Não reagente)	Quimioluminescência	Architect <i>i1000</i>	Abbott
Sorologia para HIV (1 e 2)	< 1,00 (Não reagente)	Quimioluminescência	Architect <i>i1000</i>	Abbott
Beta hCG (para voluntárias do sexo feminino)	Não reagente	Imunocromatográfico	-	Ebram

Os resultados dos exames foram entregues ao investigador, e a avaliação quanto à elegibilidade para participar do estudo foi feita seguindo os critérios do WHO-TGS, conforme explicitado no Quadro 7.

**Quadro 7** - Exames laboratoriais realizados para seleção dos participantes, com os respectivos valores desfavoráveis, de acordo com WHO-TGS.

Exame	Valor desfavorável	Exame	Valor desfavorável
Hemoglobina	≤ 10,5 g/dL	Potássio	≤ 3,4 ou ≥ 5,6 mmol/L ou mEq/L
Contagem de neutrófilos totais	≤ 1500/mm <sup>3</sup> ou μL	Cálcio corrigido pela albumina	≤ 8,4 ou ≥ 10,6 mg/dL
Contagem de plaquetas	≤ 99000/mm <sup>3</sup> ou μL	Magnésio	≤ 1,4 mEq/L
Tempo de protrombina	≥ 1,01 x LSN	Fósforo	≤ 2,4 mg/dL
Tempo de tromboplastina parcial ativado	≥ 1,01 x LSN	Glicemia em jejum	≤ 64 ou ≥ 116 mg/dL
TGO (AST)	≥ 1,25 x LSN	Bilirrubina total	≥ 1,1 x LSN
TGP (ALT)	≥ 1,25 x LSN	Creatinina	≥ 1,1 x LSN
Gama-GT	≥ 1,25 x LSN	Uréia	≥ 1,25 x LSN
Fosfatase alcalina	≥ 1,25 x LSN	Proteinúria	≥ 200 mg perda/dia ou < 3g/L
Amilase	≥ 1,1 x LSN	Hematúria	≥ visível microscopicamente
Sódio	≤ 135 ou ≥ 146 mmol/L ou mEq/L		

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: “≤” menor ou igual; “≥” maior ou igual; “x LSN” vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.

De acordo com WHO-TGS, os resultados dos exames de tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama-glutamil transferase (gama-GT), fosfatase alcalina, amilase, bilirrubina total, creatinina e uréia foram expressos em número de vezes o valor do limite superior de normalidade (LSN). O seguinte cálculo foi realizado, considerando os valores de referência informados pelo laboratório para cada técnica empregada para esses exames:

$$\text{Valor expresso em número de vezes o LSN (x LSN)} = \frac{\text{resultado informado pelo laboratório (unidade de medida específica para cada exame)}}{\text{valor de referência máximo (unidade de medida específica para cada exame)}}$$

Para se conhecer o valor da concentração do cálcio corrigida pela albumina, a seguinte fórmula foi utilizada (YU & STUBBS, 2018):

$$[\text{Ca}] \text{ corrigida pela albumina} = [\text{Ca}] \text{ medida} + 0.8 \times (4.0 - [\text{alb}] \text{ medida})$$

- [Ca] = concentração de cálcio, em mg/dL

- [alb] = concentração de albumina, em g/dL

Os indivíduos que não apresentaram resultados desfavoráveis conforme o Quadro 7, e que atenderam aos demais critérios de inclusão, foram selecionados para participar do estudo. Os demais (não selecionados), receberam pessoalmente do investigador o resultado de seus exames, e a prescrição médica realizada no dia da consulta com o médico, para providenciarem os medicamentos prescritos. Os mesmos assinaram o TCLE atestando seu conhecimento quanto ao desligamento do estudo.

### 3.7.2 Etapa Tratamento

Os indivíduos selecionados foram contatados pelo investigador e solicitados a comparecerem à instituição onde o estudo foi realizado. Nesse encontro, o investigador lhes entregou os resultados de seus exames e as formulações individualizadas prescritas pelo médico. Os mesmos foram instruídos sobre a maneira correta de utilização dos medicamentos, conforme prescrição médica.

Nesse momento, os participantes receberam o formulário estruturado elaborado pelo investigador denominado “Formulário para registro de reações adversas pelos pacientes” (Apêndice 4), para registro, por eles próprios, dos EA vivenciados durante o período de uso das drogas vegetais sob investigação. Os termos usados pelos participantes para descrever os EA foram padronizados seguindo o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA<sup>®</sup>) desenvolvido pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que se trata de uma ferramenta voltada à standardização da terminologia médica para a divulgação de informações regulamentares sobre produtos médicos usados por seres humanos a nível internacional (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2018). Os termos empregados pelos participantes, para os quais não foram encontrados correspondentes no MedDRA<sup>®</sup>, foram apresentados tal qual relatados.

Os participante foram orientados ainda a registrar, no formulário descrito no parágrafo anterior, os nomes dos medicamentos (alopáticos e/ou homeopáticos), suplementos, vitaminas, plantas medicinais e fitoterápicos de uso concomitante às drogas vegetais investigadas. Os mesmos foram instruídos quanto ao correto preenchimento desse formulário, e a entrar em contato com o investigador caso julguem necessário em virtude da ocorrência de EA.

A data de início de uso do medicamento foi registrada pelo investigador, e o retorno ao laboratório, para novos exames, foi agendado para o próximo dia útil após o fim do período de 30 dias de uso do produto sob investigação. Os participantes receberam novamente o folheto com as instruções a serem seguidas para coleta de sangue e de urina (Apêndice 3), bem como o recipiente apropriado para a coleta de urina.

Ao final desse período de 30 dias de uso da formulação prescrita, foram repetidos os exames laboratoriais descritos no Quadro 6 (página 69), com exceção das análises sorológicas e de Beta hCG. A coleta de sangue e os exames laboratoriais foram realizados pelo mesmo laboratório da etapa Pré-estudo.

Os resultados dos exames foram entregues ao investigador, e a avaliação dos resultados foi feita seguindo os critérios do WHO-TGS, conforme explicitado no Quadro 8. Os valores apresentados nesse quadro referentes ao grau de toxicidade 2 para os exames gama-GT e fosfatase alcalina foram adaptados pelo investigador em virtude de uma inconsistência nos valores originalmente descritos na fonte consultada, que podem ser visualizados no Anexo 1 e em *International Centers for Tropical Disease Research Network*, 2003a. Observou-se, nesses dois exames, uma sobreposição dos valores correspondentes aos graus 1 e 2 de toxicidade, sendo o primeiro de 1,25 a 2,50 vezes o LSN, e o segundo de 1,60 a 5,00 vezes o LSN. Tal fato se deu apenas nesses dois parâmetros, motivo pelo qual optou-se pela adaptação seguindo os mesmos intervalos definidos para o grau 2 de toxicidade para as demais enzimas hepáticas, que é de 2,60 a 5,00 vezes o LSN.

**Quadro 8** - Exames laboratoriais realizados após 30 dias de uso das drogas vegetais pelos participantes, com os respectivos valores de referência relacionados a cada grau de toxicidade, de acordo com WHO-TGS.

Exame	Valores correspondentes ao Grau 1 de toxicidade	Valores correspondentes ao Grau 2 de toxicidade	Valores correspondentes ao Grau 3 de toxicidade	Valores correspondentes ao Grau 4 de toxicidade
Hemoglobina	9,5-10,5 g/dL	8,0-9,4 g/dL	6,5-7,9 g/dL	< 6,5 g/dL
Contagem de neutrófilos totais	1000-1500/mm <sup>3</sup> ou µL	750-999/mm <sup>3</sup> ou µL	500-749/mm <sup>3</sup> ou µL	< 500/mm <sup>3</sup> ou µL
Contagem de plaquetas	75000-99000/mm <sup>3</sup> ou µL	50000-74999/mm <sup>3</sup> ou µL	20000-49000/mm <sup>3</sup> ou µL	< 20000/mm <sup>3</sup> ou µL
Tempo de protrombina	1,01-1,25 x LSN	1,26-1,5 x LSN	1,51-3,0 x LSN	> 3,0 x LSN
Tempo de tromboplastina parcial ativado	1,01-1,66 x LSN	1,67-2,33 x LSN	2,34-3,0 x LSN	> 3,0 x LSN
TGO (AST)	1,25-2,50 x LSN	2,60-5,00 x LSN	5,10-10,00 x LSN	> 10,00 x LSN
TGP (ALT)	1,25-2,50 x LSN	2,60-5,00 x LSN	5,10-10,00 x LSN	> 10,00 x LSN
Gama-GT	1,25-2,50 x LSN	2,60-5,00 x LSN*	5,10-10,00 x LSN	> 10,00 x LSN
Fosfatase alcalina	1,25-2,50 x LSN	2,60-5,00 x LSN*	5,10-10,00 x LSN	> 10,00 x LSN
Amilase	1,1-1,5 x LSN	1,6-2,0 x LSN	2,1-5,0 x LSN	> 5,1 x LSN
Sódio- Hiponatremia	130-135 mmol/L ou mEq/L	123-129 mmol/L ou mEq/L	116-122 mmol/L ou mEq/L	<116 mmol/L ou mEq/L, ou alteração do estado mental, ou convulsões
Sódio- Hipernatremia	146-150 mmol/L ou mEq/L	151-157 mmol/L ou mEq/L	158-165 mmol/L ou mEq/L	>165 mmol/L ou mEq/L, ou alteração do estado mental, ou convulsões
Potássio - Hipocalcemia	3,0-3,4 mmol/L ou mEq/L	2,5-2,9 mmol/L ou mEq/L	2,0-2,4 mmol/L ou mEq/L, ou terapia de reposição intensiva requerida ou hospitalização requerida	<2,0 mmol/L ou mEq/L, ou parestesia, ou íleo ou arritmia ameaçadora da vida.
Potássio - Hipercalcemia	5,6-6,0 mmol/L ou mEq/L	6,1-6,5 mmol/L ou mEq/L	6,6-7,0 mmol/L ou mEq/L	>7,0 mmol/L ou mEq/L, ou arritmia ameaçadora da vida.
Cálcio - Hipocalcemia corrigida pela albumina	8,4-7,8 mg/dL	7,7-7,0 mg/dL	6,9-6,1 mg/dL	<6,1 mg/dL, ou arritmia ameaçadora da vida, ou tetania.
Cálcio - Hipercalcemia corrigida pela albumina	10,6-11,5 mg/dL	11,6-12,5 mg/dL	12,6-13,5 mg/dL	>13,5 mg/dL, ou arritmia ameaçadora da vida.

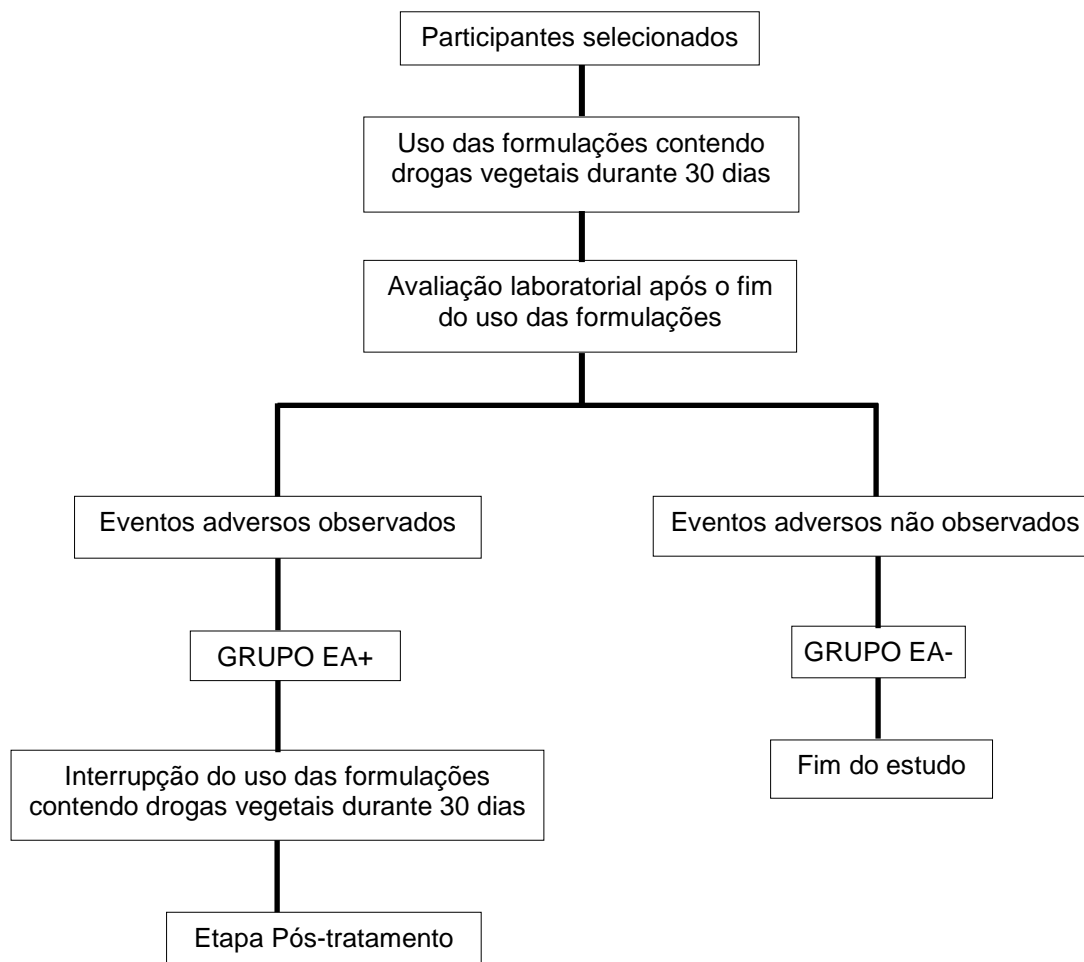
Continua

<b>Exame</b>	<b>Valores correspondentes ao Grau 1 de toxicidade</b>	<b>Valores correspondentes ao Grau 2 de toxicidade</b>	<b>Valores correspondentes ao Grau 3 de toxicidade</b>	<b>Valores correspondentes ao Grau 4 de toxicidade</b>
Magnésio - Hipomagnesemia	1,4-1,2 mEq/L	1,1-0,9 mEq/L	0,8-0,6 mEq/L	<0,6 mEq/L ou arritmia ameaçadora da vida.
Fósforo - Hipofosfatemia	2,0-2,4 mg/dL	1,5-1,9 mg/dL ou terapia de reposição requerida	1,0-1,4 mg/dL ou terapia intensiva ou hospitalização requeridas	<1,0 mg/dL ou arritmia ameaçadora da vida.
Glicemia em jejum - Hipoglicemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL ou alterações no estado mental ou coma.
Glicemia em jejum - Hiperglicemia	116-160 mg/dL	161-250 mg/dL	251-500 mg/dL	>500 mg/dL ou cetoacidose ou convulsões
Bilirrubina total - Hiperbilirrubinemia	1,1-1,5 x LSN	1,6-2,5 x LSN	2,6-5,0 x LSN	> 5,1 x LSN
Creatinina	1,1-1,5 x LSN	1,6-3,0 x LSN	3,1-6,0 x LSN	> 6,0 x LSN ou diálise requerida
Uréia	1,25-2,50 x LSN	2,60-5,00 x LSN	5,10-10,00 x LSN	> 10,00 x LSN
Proteinúria	1+ ou <0,3% ou <3 g/L ou 200 mg-1 g perda/dia	2-3+ ou 0,3-1,0% ou 3-10 g/L ou 1-2 g perda/dia	4+ ou >1,0% ou >10 g/L ou 2-3,5 g perda/dia	Síndrome nefrótica ou >3,5 g perda/dia
Hematúria	Visível microscopicamente	Visível, sem coágulos	Visível, com coágulos	Hematúria obstrutiva ou transfusão requerida

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.\*Valores adaptados.

A partir da avaliação dos resultados laboratoriais, observando-se a presença ou ausência dos EA indicativos de toxicidade apresentados no Quadro 8, os participantes foram subdivididos em dois grupos distintos, com desdobramentos distintos, conforme a Figura 3.



**Figura 3** - Delineamento experimental da etapa Tratamento.

Os indivíduos que não apresentaram qualquer EA indicativo de toxicidade, segundo WHO-TGS, foram alocados no Grupo EA-, e tiveram sua participação no estudo encerrada nessa etapa. Os mesmos receberam do investigador o resultado de seus exames e um novo frasco da droga vegetal prescrita para uso por mais 30 dias. Além disso, devolveram ao investigador o formulário para registro dos eventos adversos preenchido e assinado. Nesse momento, foram informados sobre o desligamento do estudo, e assinaram o TCLE atestando ciência.

Já os participantes cujos exames laboratoriais evidenciaram alterações indicativas de toxicidade, conforme o Quadro 8, foram alocados no Grupo EA+, e seguiram para a etapa Pós-tratamento.

### 3.7.3 Etapa Pós-tratamento

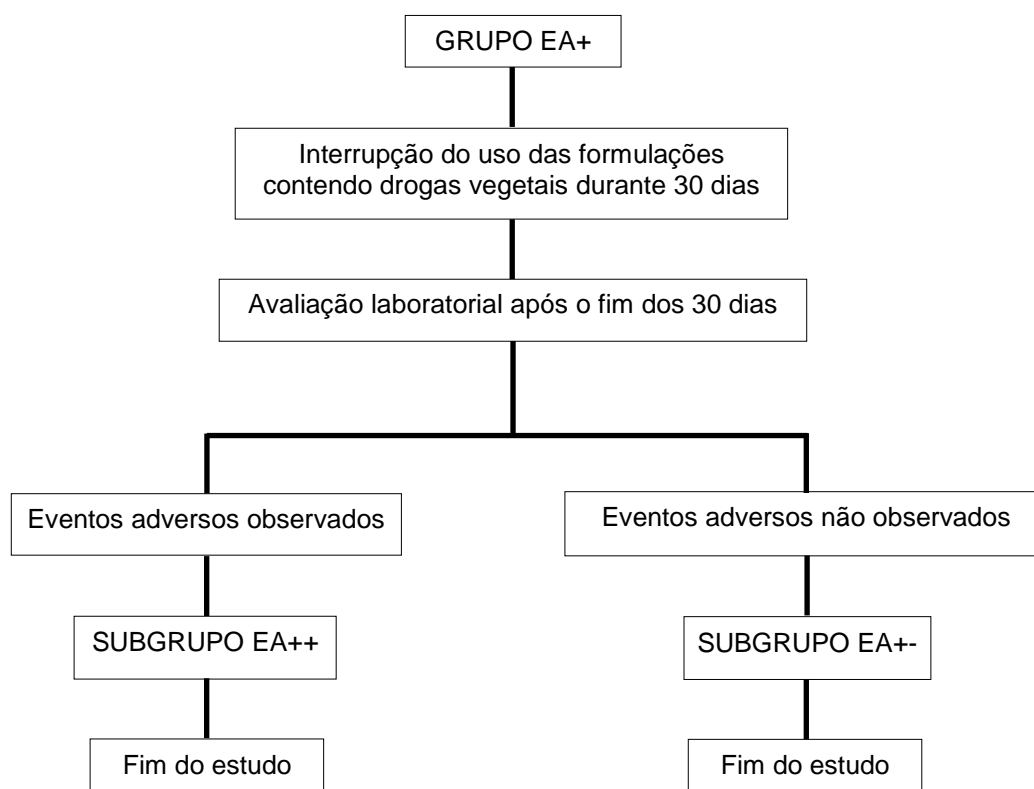
Os indivíduos do Grupo EA+, ao receberem do investigador o resultado dos seus exames, foram informados sobre a interrupção por 30 dias do uso da formulação prescrita, com repetição dos exames laboratoriais após esse período. A data de retorno ao laboratório foi agendada para o próximo dia útil após o fim desses 30 dias. Os participantes receberam novamente o folheto com as instruções a serem seguidas para coleta de sangue e de urina (Apêndice 3), bem como o recipiente apropriado para coleta de urina.

Nesse encontro também foram devolvidos ao investigador os formulários para registro dos EA (Apêndice 4) preenchidos e assinados pelos participantes. No momento dessa entrega, as anotações foram lidas pelo pesquisador e confirmadas com os participantes, com acréscimo de dados como posologia e tempo de uso nos casos omissos. Além disso, essas informações foram confrontadas com aquelas obtidas na entrevista inicial, principalmente com relação aos medicamentos de uso contínuo, e aqueles não anotados pelos indivíduos foram registrados nesse momento pelo pesquisador.

Um novo formulário estruturado foi entregue aos indivíduos do Grupo EA+, denominado “Formulário para registro de medicamentos em uso pelos pacientes GRUPO EA+” (Apêndice 5), para registro por eles próprios dos medicamentos (alopáticos e/ou homeopáticos), suplementos, vitaminas, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados durante os 30 dias de interrupção do uso das drogas vegetais sob investigação. Os mesmos foram orientados quanto ao correto preenchimento desse formulário pelo investigador.

Ao final desse período de 30 dias de suspensão do uso da formulação prescrita, foram repetidos os exames laboratoriais descritos no Quadro 6 (página 69), com exceção das análises sorológicas e de Beta hCG. A coleta de sangue e os exames laboratoriais foram realizados pelo mesmo laboratório da etapa Pré-estudo. Os resultados dos exames foram entregues ao investigador, e a avaliação dos resultados foi feita seguindo os critérios do WHO-TGS, conforme explicitado no Quadro 8 (página 74).

A partir da avaliação dos resultados laboratoriais, observando-se a presença ou ausência dos EA indicativos de toxicidade apresentados no referido quadro, os participantes foram divididos em dois subgrupos distintos, denominados Subgrupo EA++ e Subgrupo EA+-, conforme Figura 4.



**Figura 4** - Delineamento experimental da etapa Pós-tratamento.

No Subgrupo EA++ foram alocados os participantes do Grupo EA+ que continuaram apresentando exames laboratoriais com resultados indicativos de toxicidade, de acordo com WHO-TGS (Quadro 8, página 74). Esses EA poderiam ser os mesmos da etapa Tratamento, ou novas alterações. Foram atribuídos códigos para a identificação desses indivíduos, compostos pelo número 1 (referente ao Grupo EA+), a letra A (referente ao Subgrupo EA++) e numeração sequencial a partir do 1 (referente a cada indivíduo desse Subgrupo).

Já no Subgrupo EA+-, foram alocados os indivíduos do Grupo EA+ que não mais apresentaram EA de acordo com WHO-TGS (Quadro 8, página 74). A codificação para a identificação desses indivíduos foi composta pelo número 1 (referente ao Grupo EA+), a letra B (referente ao Subgrupo EA+-) e numeração sequencial a partir do 1 (referente a cada indivíduo desse Subgrupo).

Para ambos os subgrupos, o estudo se encerrou nessa etapa. Os participantes entregaram ao investigador o formulário para registro de medicamentos em uso pelos pacientes do Grupo EA+ (Apêndice 5) preenchido e assinado. Os mesmos receberam do investigador o resultado de seus exames, e foram informados sobre o desligamento do estudo, assinando o TCLE para atestar ciência.

### 3.8 Avaliação da causalidade

A causalidade de cada EA observado na etapa Tratamento, nos exames laboratoriais dos participantes do Grupo EA+, foi avaliada empregando-se o Algoritmo de Naranjo.

As 10 questões que compõe esse algoritmo foram respondidas conforme explicitado abaixo.

#### 3.8.1 Pergunta 1: “Existem notificações conclusivas sobre essa reação?”

Para responder a essa pergunta, foi realizado um amplo levantamento bibliográfico nas bases de dados MEDLINE (por meio da interface do PubMed), Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Essa busca eletrônica foi realizada nos meses de outubro, novembro e dezembro de 2017. Foram consultadas diversas combinações de descritores, de modo a abranger todas as espécies vegetais estudadas e os EA observados. Foram adotadas estratégias de busca distintas para cada base de dados, conforme especificado abaixo. Porém, em todos os casos, foram selecionados apenas as publicações com texto completo disponível gratuitamente através do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

No MEDLINE/PubMed, a pesquisa foi realizada por *Medical Subject Heading Terms* (MeSH *Terms*), conforme Apêndice 6. Foram selecionados os artigos em inglês, espanhol ou português, sem qualquer restrição quanto ao ano de publicação. No Science Direct, a busca foi realizada através de pesquisa avançada na base de dados, empregando os termos descritos no Apêndice 7, presentes no “*Abstract, Title, Keywords*”, sem restrições quanto ao tipo de fonte (*Journals, books, etc.*), ano ou idioma de publicação. E na BVS, a pesquisa foi realizada empregando os descritores especificados no Apêndice 8, presentes nos campos Resumo, Título, Assunto. Foram selecionados os artigos nos idiomas inglês, espanhol e português, de qualquer ano de publicação. Foram excluídos os artigos oriundos do MEDLINE/PubMed, pois já havia sido feita uma busca exclusiva nessa base de dados.

### 3.8.2 Pergunta 2: “A reação apareceu após a administração do fármaco?”

Nessa pergunta, foi considerada a temporalidade entre o uso das drogas vegetais investigadas e a constatação dos EA. Todos os EA avaliados quanto à causalidade foram observados após 30 dias de administração das drogas vegetais.

### 3.8.3 Pergunta 3: “A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?”

Considerou-se a continuidade de ocorrência, na etapa Pós-tratamento, dos EA identificados na etapa Tratamento. Caso o EA sob avaliação não tenha sido detectado na etapa Pós-tratamento, foi atribuída uma resposta afirmativa a essa pergunta. Nos casos em que o EA da etapa Tratamento continuou sendo observado no Pós-tratamento, atribuiu-se uma resposta negativa.

### 3.8.4 Pergunta 4: “A reação reapareceu quando da sua re-administração?”

A resposta a essa pergunta é condicionada à re-administração das drogas vegetais investigadas aos participantes que apresentaram EA, o que não ocorreu no presente estudo.

### 3.8.5 Pergunta 5: “Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?”

Para responder essa pergunta, foi avaliado cada medicamento, suplemento, vitamina, planta medicinal e fitoterápico que o participante informou utilizar concomitantemente à formulação prescrita durante a etapa Tratamento.

Essa avaliação foi feita através de busca na literatura científica, nas bases de dados Micromedex<sup>®</sup> e UpToDate<sup>®</sup>. No caso das plantas medicinais e fitoterápicos, comumente não encontrados nessas bases de dados, foi utilizado o MEDLINE/PubMed, empregando estratégias de busca associando o nome das espécies vegetais (científico e comum) e o EA observado.

Nos casos em que foram verificadas alterações laboratoriais indicativas de dano hepático, foi consultado também o sítio eletrônico LiverTox<sup>®</sup>, do NIH, que fornece informações sobre medicamentos, plantas medicinais e suplementos alimentares causadores de DILI/HILI.

Além disso, foram consideradas as informações clínicas relatadas pelos mesmos na entrevista inicial (etapa Pré-estudo), tais como história clínica atual e pregressa pessoal e familiar, queixa de saúde, consumo de álcool e tabaco, dentre outras.

#### 3.8.6 Pergunta 6: “A reação reaparece com a introdução de um placebo?”

A pergunta 6 consiste da avaliação do comportamento dos EA mediante uso de placebo. O desenho do presente estudo não contemplou a administração de placebo aos participantes.

#### 3.8.7 Pergunta 7: “A concentração plasmática está em nível tóxico?”

Considera-se a concentração plasmática da substância sob investigação na resposta a essa pergunta. Tal parâmetro não foi avaliado no presente estudo.

#### 3.8.8 Pergunta 8: “A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?”

A resposta baseia-se na avaliação do comportamento dos EA frente a doses maiores ou menores das substâncias investigadas. Os participantes desse estudo fizeram uso das drogas vegetais conforme prescritas pelo médico, sem qualquer alteração, inclusive nas doses.

#### 3.8.9 Pergunta 9: “O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?”

Para responder essa pergunta, foi considerado o relato dos participantes durante o preenchimento do Formulário de Primeira Avaliação (Apêndice 2), em que foram questionados sobre RAM e alergias já vivenciadas. Caso o EA observado não tenha sido referido pelo indivíduo nessa entrevista, considerou-se essa informação como desconhecida.

#### 3.8.10 Pergunta 10: “A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?”

As alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, observadas na etapa Tratamento, foram consideradas evidências objetivas da ocorrência de EA.

### 3.9 Análise estatística

As variáveis quantitativas relacionadas aos resultados dos exames laboratoriais, bem como o IMC, foram submetidos ao teste de Lilliefors para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calculou-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana e o intervalo interquartil (dados não paramétricos). Com relação às variáveis categóricas, foram estabelecidas as frequências absolutas e relativas (%).

Utilizou-se o teste de  $t$  bicaudal (dados paramétricos) e o teste de Kolmogorov Smirnov (dados não paramétricos) para correlacionar as médias ou medianas dos resultados dos exames laboratoriais da etapa Pré-estudo com a etapa Tratamento, e posteriormente da etapa Tratamento com a Pós-tratamento. Para os testes laboratoriais com resultados expressos qualitativamente (proteinúria e hematúria), foi empregado o teste com amostras pareadas de McNemar, com a elaboração de uma tabela de contingência (2x2) para representar o primeiro e o segundo conjunto de respostas dos mesmos indivíduos.

Estabeleceu-se um nível de significância de 5%, em que um valor- $p$  menor que 0,05 corresponde à rejeição da hipótese nula, definida como a ausência de diferença entre as etapas avaliadas.

O programa estatístico utilizado foi o pacote *Système Portable d'Analyse - SPAD*, versão 7.4 (LEBART; MORINEAU; LAMBERT, 1994). Trata-se da versão profissional que é capaz de trabalhar com um número maior de indivíduos e variáveis, do fabricante Coheris, versão criada em 2010. Para o teste de McNemar, empregou-se o software livre R, na sua versão 3.6.2 para Windows.

### 4.1 Seleção dos participantes

O recrutamento dos participantes se deu com a colaboração de apenas um médico fitoterapeuta, vinculado à instituição onde o estudo foi conduzido, apesar do convite aos demais profissionais e de palestra realizada pelo investigador, na própria instituição, apresentando o projeto do presente trabalho. Tal dificuldade já era prevista, e foi um dos motivos que nos levaram ao emprego de uma amostragem por conveniência, baseada em um intervalo de tempo pré-determinado (6 meses).

A amostra empregada nesse estudo, composta por 42 indivíduos, foi considerada satisfatória, condizente com o tamanho amostral observado em estudos clínicos de segurança do uso de plantas medicinais e fitoterápicos descritos na literatura.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará detém uma larga experiência de mais de 10 anos realizando estudos clínicos de segurança de produtos fitoterápicos para indústrias nacionais e multinacionais. Nas publicações científicas dos trabalhos desenvolvidos nessa Unidade, são observados estudos clínicos abertos, com grupo único de intervenção, semelhante à esse estudo, e também ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados.

Nos estudos abertos, foram empregadas amostras contendo entre 24 a 26 indivíduos (NASCIMENTO et al., 2009; SOARES et al., 2006; SOARES, 2008; TAVARES et al., 2006). Já nos ensaios clínicos controlados, as amostras eram compostas por 46 a 47 indivíduos, divididos entre grupo intervenção e grupo placebo (CARVALHO et al., 2012; VIANA, 2011).

Além dos estudos promovidos pela universidade citada acima, um outro estudo clínico realizado na Universidade Federal da Paraíba, do tipo aberto, não randomizado, para avaliar a toxicologia clínica de um fitoterápico, contou com uma amostra de 40 participantes (SOBRAL FILHO et al., 2010). Já Kelly-Pieper et al. (2009) empregaram 20 indivíduos em um ensaio clínico controlado, duplo-cego, randomizado, com o objetivo de avaliar a segurança de um medicamento fitoterápico.

Outros aspectos do presente estudo foram utilizados para corroborar nosso tamanho amostral, como o desenho experimental e o objetivo proposto. Se considerarmos

apenas o desenho experimental, do tipo antes/depois, aberto, sem grupo controle, independentemente da intervenção avaliada e do objetivo da investigação, é possível encontrar estudos na literatura com amostras que variam de 10 a 49 indivíduos (BALLIETT & BURKE, 2013; TULL et al., 2018).

Já com relação ao objetivo desse estudo, de avaliação da segurança de um medicamento a curto prazo, é possível compará-lo a um ensaio clínico de fase II, que são realizados com um número limitado de pacientes, entre 25 e 100 indivíduos (BORGES, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

## **4.2 Perfil sócio-demográfico, clínico, de hábitos de vida e farmacoterapêutico dos participantes selecionados**

### 4.2.1 Características demográficas

A Tabela 1 apresenta os dados demográficos referentes ao sexo, idade, estado civil, número de filhos e auto-declaração de raça dos indivíduos selecionados.

A faixa etária predominante entre os participantes foi de 50 a 59 anos (38,1%), seguida de 40 a 49 anos (35,7%), e 30 a 39 anos (14,3%). Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) Contínua de 2016 (BRASIL, 2017c) demonstraram que a maioria da população do estado de Goiás possui entre 40 e 59 anos de idade (25,5%), seguida daqueles com 30 a 39 anos (16,9%). No país todo, esses valores são semelhantes, com 25,6% apresentando entre 40 e 59 anos de idade, e 15,7% de 30 a 39 anos.

No presente estudo, a predominância dos indivíduos de acordo com a faixa etária foi a mesma retratada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apesar dos valores percentuais diferirem (BRASIL, 2017c). Tal divergência pode ser explicada pelo fato da PNAD considerar todos os cidadãos, de 0 até acima de 60 anos, e em nosso estudo a idade dos participantes variou entre 25 e 60 anos.

**Tabela 1** - Características demográficas dos participantes do estudo.

<b>Variável demográfica</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
IDADE (Anos)	46,1	± 10,2
<b>Variáveis demográficas</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
<b>SEXO</b>		
Feminino	39	92,9
Masculino	3	7,1
<b>IDADE (Anos)</b>		
25-29	4	9,5
30-39	6	14,3
40-49	15	35,7
50-59	16	38,1
60	1	2,4
<b>ESTADO CIVIL</b>		
Casado	24	57,1
Solteiro	11	26,2
Divorciado	5	11,9
Viúvo	2	4,8
<b>NÚMERO DE FILHOS</b>		
0	8	19,0
1	6	14,3
2	20	47,6
3	6	14,3
4	1	2,4
5	1	2,4
<b>AUTO-DECLARAÇÃO DE RAÇA</b>		
Parda	17	40,5
Branca	14	33,3
Negra	7	16,7
Amarela	2	4,8
Indígena	2	4,8

Lee et al. (2004) observaram correlação entre a idade (46 a 60 anos) e o uso da MCA na população asiática. No Reino Unido, a maioria dos usuários de MCA tem entre 35 e 60 anos, nos EUA entre 35 e 49, e nos países escandinavos de 30 a 59 anos de idade (RODRIGUES NETO; FARIA; FIGUEIREDO, 2009).

No Brasil, estudo com a população de uma cidade de Minas Gerais não evidenciou associação estatisticamente significativa entre a idade e o uso de MCA (RODRIGUES NETO; FARIA; FIGUEIREDO, 2009). Em outro município desse mesmo estado, ao se avaliar a população usuária do Programa de Saúde da Família, demonstrou-se uma maior frequência de uso de plantas medicinais na população acima de 60 anos, seguida por aqueles com 40-49 anos, 30-39 e 50-59 anos de idade (BRASILEIRO et al., 2008).

Observou-se no presente estudo um predomínio de participantes do sexo feminino (92,9%). Segundo dados do IBGE (BRASIL, 2017c), o sexo feminino corresponde a 51,6% da população brasileira e 50,8% da população do estado de Goiás. Se considerarmos apenas a população goiana com idade entre 30 a 59 anos, faixa etária que abrange 88,1% dos voluntários do presente estudo, 51,5% são mulheres. Sendo assim, a quase totalidade de participantes do sexo feminino não pode ser explicada pelos dados demográficos populacionais.

Esse fato pode estar relacionado à característica de atendimento prestado pela instituição, conforme relatos da literatura de que mulheres utilizam mais frequentemente a MCA. Um estudo realizado para avaliar o perfil do usuário de MCA de uma cidade de Minas Gerais demonstrou que as mulheres correspondiam a 74,6% desse público (RODRIGUES NETO; FARIA; FIGUEIREDO, 2009). A Pesquisa Nacional de Saúde demonstrou que há uma maior prevalência do sexo feminino entre os indivíduos que utilizam PICS. No Brasil, 3,8% da população afirmou ter utilizado alguma PICS, sendo que para as mulheres essa proporção alcança 4,4%. No estado de Goiás, os valores correspondem a 3,3% da população em geral e 4,0% das mulheres (BRASIL, 2015b). Com relação à fitoterapia mais especificamente, também se observou uma maior prevalência de consumidores do sexo feminino em dois municípios do estado do Rio de Janeiro (MARTINAZZO et al., 2013).

Sabe-se também que as mulheres procuram mais freqüentemente os serviços de saúde em geral, devido à questões relacionadas à saúde reprodutiva, e ao fato de as mulheres apresentarem mais queixas e doenças crônicas do que os homens, embora, com menor gravidade (TRAVASSOS et al., 2002). Dados produzidos pela PNAD, realizada pelo IBGE em 1998, 2003 e 2008, demonstraram maior utilização dos serviços de saúde pelas mulheres, tanto no SUS quanto no sistema privado de saúde (SILVA et al., 2011; RIBEIRO et al., 2006; TRAVASSOS et al., 2002).

Com relação à raça, 57,2% dos participantes se auto declararam pardos ou pretos, e 33,3% brancos. Dados gerados pela PNAD demonstram o predomínio de pretos e

pardos entre os indivíduos atendidos pelo SUS (SILVA et al., 2011; RIBEIRO et al., 2006). Além disso, a população preta ou parda do Brasil corresponde a 54,3%, e a branca a 44,9%. Em Goiás, esses valores são de 62,9% e 36,3%, respectivamente, semelhantes aos observados no presente estudo (BRASIL, 2017c).

Observou-se ainda no grupo amostral predominância de indivíduos casados (57,1%) tendo dois filhos (47,6%).

#### 4.2.2 Características sociais

A Tabela 2 apresenta os dados sociais dos participantes referentes ao grau de escolaridade, contratação de plano de saúde, carga horária de trabalho semanal e tipo de vínculo empregatício.

**Tabela 2** – Frequências absoluta e relativa das características sociais dos participantes do estudo.

Variáveis sociais	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
GRAU DE ESCOLARIDADE		
Superior completo	16	38,1
Médio completo	13	30,9
Médio incompleto; Fundamental completo	4	9,5
Fundamental incompleto	3	7,1
Superior incompleto	2	4,8
CONTRATAÇÃO DE PLANO DE SAÚDE		
Sim	24	57,1
Não	18	42,9
CARGA HORÁRIA DE TRABALHO SEMANAL (HORAS)		
$20 \geq e \leq 30$	13	30,9
$31 \geq e \leq 44$	12	28,6
0 (Não trabalham); $45 \geq e \leq 60$	5	11,9
< 20	4	9,5
$\geq 61$	3	7,1
VÍNCULO EMPREGATÍCIO (n=37)		
Formal	21	56,8
Autônomo	14	37,8
Informal; Formal e autônomo	1	2,7

Notas: “<” menor que; “ $\leq$ ” menor ou igual; “ $\geq$ ” maior ou igual.

Dentre os participantes do estudo, a maioria afirmou ter concluído o ensino superior e médio (38,1% e 30,9%, respectivamente). Dados da PNAD Contínua 2016 apontam que a maioria da população brasileira e goiana, acima de 25 anos, possui nível fundamental incompleto, e cerca de 26% e 15% possuem nível médio e superior completos, respectivamente (BRASIL, 2017c). Além disso, estudo revela um gradiente inversamente proporcional entre escolaridade e o atendimento pelo SUS, sem fazer distinção entre a medicina convencional e a MCA (RIBEIRO et al., 2006).

A prevalência do ensino superior observada no presente estudo, divergindo dos dados censitários e de utilização geral do SUS, pode ser explicada pelo fato do local onde o estudo foi realizado ser uma instituição pública de saúde voltada ao atendimento exclusivo nas PICS. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) demonstrou que, considerando o nível de instrução, a parcela da população que relatou maior utilização de alguma dessas práticas foi a de nível superior completo, corroborando o predomínio de escolaridades mais elevadas dentre os usuários de MCA em nosso país (BRASIL, 2015b).

Estudo de levantamento do perfil dos usuários de MAC na região central de São Paulo demonstrou a existência de uma relação significativa entre o uso dessas terapias e os fatores sexo feminino e maiores escolaridades, tendência igualmente observada no presente trabalho (SIMÕES & CASTRO, 2017). Tratando-se da fitoterapia mais especificamente, verificou-se prevalência de ensino médio e superior completos entre os usuários de fitoterápicos em farmácias comunitárias brasileiras (MARTINAZZO et al., 2013; RIBEIRO; LEITE; DANTAS-BARROS, 2005). Na população norte-americana, níveis de escolaridade mais elevados também foram observados entre os que utilizam esses produtos (GARDINER et al., 2007; MARINAC et al., 2007).

Lee et al. (2004) relataram tal comportamento em populações ocidentais em geral, em que pacientes com mais escolaridade se comportam como indivíduos criativos culturalmente, explorando outras formas de medicina além da convencional. Rodrigues Neto; Faria e Figueiredo (2009) atribuíram essa realidade ao maior acesso à informação que essa parcela da população possui sobre as opções existentes de práticas médicas, tais como as PICS.

Com relação à contratação de plano de saúde, 57,1% dos voluntários responderam afirmativamente. No Brasil, a proporção de pessoas que têm algum plano de saúde (médico ou odontológico) é de 27,9%, e em Goiás é de 27,7%. No entanto, se considerarmos o nível de instrução, esses valores apresentam um aumento considerável

para a população com nível superior completo, correspondendo a 68,8% no país e 66,0% no estado de Goiás (BRASIL, 2015b).

Estudos populacionais de perfil dos usuários do SUS demonstraram a prevalência de uma minoria detentora de planos de saúde (SILVA et al., 2011; RIBEIRO et al., 2006). No entanto, comparando-se resultados de 2003 e 2008, observou-se um aumento dos usuários do SUS com plano privado de saúde e elevada escolaridade. Todos esses dados corroboram a idéia de que níveis mais elevados de escolaridade e posse de plano de saúde são fenômenos relacionados entre si (SILVA et al., 2011), e que servem de explicação para a maior prevalência de voluntários contratantes de plano de saúde no presente estudo.

Observamos ainda que a maioria dos voluntários desse estudo possui vínculo formal de emprego e trabalha entre 20 e 30 horas semanais.

#### 4.2.3 Características clínicas e de hábitos de vida

As características clínicas dos participantes referentes ao IMC, presença de limitação, PA, queixa de saúde, ocorrência prévia de RAM, medicamento causador de RAM, ocorrência prévia de alergia a medicamentos, alimentos e outros produtos, tipo de produto causador de alergia, presença de intolerância alimentar estão representadas nas Tabelas 3 e 4.

Os dados de hábitos de vida relacionados às atividades de lazer, número de refeições realizadas diariamente, prática de atividade física, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, uso de substância ilícita, ingestão diária de sal, de líquidos e de café estão representadas nas Tabelas 5 e 6.

**Tabela 3** - Características clínicas dos participantes do estudo quanto ao IMC, limitação física, pressão arterial e queixa de saúde.

<b>Variável clínica quantitativa</b>	<b>Mediana</b>	<b>Intervalo interquartil</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,0	22,0 – 29,7
<b>Variáveis clínicas qualitativas</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa (%)</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
De 18,5 a 24,9 (Peso normal)	21	50,0
De 25 a 29,9 (Sobrepeso); Igual ou maior a 30 (Obesidade)	10	23,8
Inferior a 18,5 (Déficit de peso)	1	2,4
<b>PRESENÇA DE LIMITAÇÃO FÍSICA</b>		
Não	42	100,0
<b>PRESSÃO ARTERIAL (PA) (CLASSIFICAÇÃO)</b>		
Normotensão	30	71,4
Pré-hipertensão	8	19,1
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) estágio 1	4	9,5
<b>NÚMERO DE QUEIXAS DE SAÚDE</b>		
1	17	40,5
2	11	26,2
3	6	14,3
0 (nenhuma queixa); 4	3	7,1
5	2	4,8
<b>QUEIXA DE SAÚDE (n=82)</b>		
Depressão	7	8,5
Ansiedade	6	7,3
Rinite	5	6,1
Alergia	4	4,9
Nenhuma (consulta de acompanhamento); Fibromialgia	3	3,7
Cefaléia, dor na coluna, dor generalizada no corpo, dor muscular, enxaqueca, imunidade baixa, infecção urinária recorrente, insônia, irritabilidade, síndrome do pânico	2	2,4
Ácido úrico elevado, asma, bronquite, câimbras, cólicas após curetagem, cólica menstrual, corpo empolado, desânimo, desvio na coluna, dificuldade de emagrecimento, dor na coluna cervical, dor na coluna lombar, dor na coluna relacionada ao nervo ciático, dor nas articulações das mãos, dor nas articulações dos membros superiores, dor nas articulações dos membros inferiores, fadiga, impaciência, hérnia estomacal, HA, hipotireoidismo, inchaço nos membros inferiores e pés, menopausa, nervosismo, perda de memória, perda de visão em um olho, reumatismo, sinusite, sobrepeso, stress, tontura, tosse crônica, tremor essencial, tristeza	1	1,2

O IMC é empregado para a avaliação do perfil antropométrico nutricional de adultos, e no presente estudo apresentou um valor de mediana de 25,0 kg/m<sup>2</sup>. Observou-se que 50% dos participantes se enquadram na categoria de peso normal, 23,8% se encontram com sobrepeso, e a mesma quantidade com obesidade. Os percentuais encontrados diferem daqueles observados na população em geral. A PNS demonstrou que 55,3% dos goianos com 18 anos ou mais de idade estão com sobrepeso, e no Brasil, essa quantidade é de 56,9% (BRASIL, 2015c).

De acordo com a classificação da PA adotada, descrita por Malachias et al. (2016) e apresentada no Quadro 5 (página 68), 71,4% dos participantes são considerados normotensos, 19,1% pré-hipertensos e 9,5% apresentam HAS estágio 1. Na PNS publicada em 2015, 22,3% dos brasileiros e 19,1% dos goianos acima de 18 anos de idade foram considerados hipertensos. Esses dados foram obtidos através de aferição da PA pelos entrevistadores utilizando aparelho de pressão digital (BRASIL, 2015c). Com relação à FC, 100% dos participantes apresentaram resultados dentro dos limites de normalidade, considerando-se as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia descritas na metodologia.

Os participantes descreveram as queixas de saúde que motivaram a busca do atendimento, e os resultados apresentam os termos referidos por eles. Foram citados 51 motivos para a busca de atendimento na instituição pesquisada, sendo 50 queixas de saúde distintas e uma ausência de queixa, na qual o indivíduo atribuiu o atendimento à consulta de acompanhamento.

A maioria dos participantes (40,5%) relatou apenas uma queixa. Com isso, a distribuição percentual dos 51 motivos descritos ficou pulverizada. Transtornos de ordem psiquiátrica foram os mais prevalentes, com depressão e ansiedade correspondendo a 8,5% e 7,3% das citações, respectivamente. Rinite (6,1%) e alergia (4,9%) figuraram em sequência. A detecção de hipertensão em uma pequena parcela dos participantes (9,5%), e de FC normal em todos eles, corrobora o observado nos relatos de queixa de saúde, em que apenas 1 indivíduo alegou ser a HA, e nenhum deles citou doenças cardíacas.

A PNS aponta que 7,6% dos brasileiros e 7,1% dos goianos de 18 anos ou mais de idade referiram terem recebido diagnóstico de depressão por profissional de saúde mental (BRASIL, 2014c). Esse resultado se aproxima do observado no presente estudo, e considerando o fato de ambos se tratarem de relatos subjetivos, essa aproximação é favorecida.

A tendência de buscar a fitoterapia para tratamento de ansiedade foi demonstrada por estudo realizado em estabelecimentos que comercializam fitoterápicos em municípios do Rio de Janeiro, em que os produtos mais comercializados foram aqueles com atividade ansiolítica (MARTINAZZO et al., 2013). Já a população de uma cidade do Rio Grande do Sul apresentou maior frequência de utilização desses medicamentos para o tratamento de sintomas de condições relacionadas ao trato gastrointestinal (CANTARELLI, 2012).

A população adulta norte-americana apresentou um padrão de uso de produtos derivados de plantas medicinais diferente. As condições de saúde mais frequentes foram resfriado e problemas de natureza músculo-esquelética, com ansiedade/depressão figurando em quarto lugar (GARDINER et al., 2007).

Avaliando-se o perfil dos usuários de uma instituição pública paulistana voltada às PICS, foi observado que a maioria buscou atendimento para tratamento de queixas álgidas associadas ao sistema osteomuscular, seguidos daqueles com transtornos mentais ou comportamentais, principalmente depressão e ansiedade (BROITMAN, 2011). Resultado semelhante foi encontrado por Simões e Castro (2017), com 40% dos entrevistados alegando utilização da MCA para alívio da dor. Estudo realizado em uma unidade de referência em PICS de Recife-PE demonstrou prevalência de motivos relacionados às queixas físicas, seguido por queixas emocionais e psicológicas (CABRAL, 2015).

Como foi possível observar, a maioria dos participantes buscou atendimento com finalidade terapêutica, relatando queixas relacionadas aos aspectos físicos, emocionais e comportamentais, em detrimento de motivações ligadas à promoção e prevenção da saúde. O mesmo foi observado em outros estudos que abordavam o perfil dos usuários da MCA (CABRAL, 2015; SIMÕES & CASTRO, 2017). E essa tendência também é observada com relação aos motivos para procura dos serviços de saúde públicos em geral (SILVA et al., 2011; RIBEIRO et al., 2006).

**Tabela 4** – Frequências absoluta e relativa das características clínicas dos participantes do estudo quanto a reações adversas a medicamentos (RAM), alergias e intolerância alimentar.

Variáveis clínicas	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
OCORRÊNCIA PRÉVIA DE RAM		
Sim	24	57,1
Não	18	42,9
NÚMERO DE MEDICAMENTOS DIFERENTES CAUSADORES DE RAM POR INDIVÍDUO (n=32)		
1	19	79,2
3	3	12,5
2	2	8,3
CONHECIMENTO DO MEDICAMENTO CAUSADOR DA RAM (n=32)		
Sim	20	62,5
Não	12	37,5
CLASSIFICAÇÃO ATC DOS MEDICAMENTOS CAUSADORES DE RAM (n=20)		
Sistema nervoso (N)	10	50,0
Aparelho digestivo e metabolismo (A)	3	15,0
Anti-infecciosos para uso sistêmico (J)	3	15,0
Aparelho respiratório (R)	2	10,0
Sistema musculoesquelético (M)	1	5,0
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas (H)	1	5,0
OCORRÊNCIA PRÉVIA DE ALERGIA A MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E OUTROS PRODUTOS		
Sim	25	59,5
Não	17	40,5
TIPO DE PRODUTO CAUSADOR DE ALERGIA (n=42)		
Produtos químicos	13	31,0
Produtos relacionados a sujeira doméstica	12	28,6
Alimentos	7	16,7
Medicamentos	6	14,3
Picada de animais	2	4,8
Plantas; Desconhecido	1	2,4
INTOLERÂNCIA ALIMENTAR		
Não	28	66,7
Sim	14	33,3

Ao serem questionados se já vivenciaram algum tipo de RAM, a maioria dos participantes respondeu afirmativamente (57,1%), dos quais 62,5% alegaram ter conhecimento do produto causador, e 79,2% atribuíram a RAM a apenas um medicamento (Tabela 4). De todos os medicamentos citados, 50% estão relacionados ao Sistema Nervoso Central. O fato das principais queixas de saúde dos participantes serem a depressão e a ansiedade corrobora a maior prevalência de RAM observada nessa classe de medicamentos. Transtornos psiquiátricos são de difícil tratamento, envolvem a utilização de diversos medicamentos, com alta prevalência de RAM (BROITMAN, 2011).

Quanto à ocorrência de alergia, 25 indivíduos alegaram já terem vivenciado tal reação a 42 produtos diferentes, que foram descritos utilizando os termos informados pelos participantes, e classificados por similaridade pelo investigador. Os produtos químicos foram os principais causadores de alergia, e englobam artigos de limpeza, perfume, tinta, tiner, carrapaticida de uso em cães, dentre outros. Em segundo lugar estão os itens relacionados à sujidade doméstica, tais como mofo, poeira, ácaros, pêlo de animais. Apesar da elevada frequência de RAM, os medicamentos apresentaram a quarta maior frequência de causa de alergia nos participantes. Intolerância alimentar, por sua vez, foi relatada pela minoria dos indivíduos (33,3%).

Com relação às variáveis de hábitos de vida (Tabela 5), uma maior parcela dos indivíduos declarou não realizar atividades de lazer e fazer quatro refeições diariamente. Quanto à atividade física, 50% dos participantes alegaram não praticar, seguidos de 28,6% que realizam essas atividades por tempo superior a 150 e igual ou inferior a 300 minutos/semana. A PNS considera como indivíduo insuficientemente ativo aquele que não pratica atividade física ou o faz durante 150 minutos ou menos por semana (BRASIL, 2014c). Esses indivíduos correspondem a 59,5% dos participantes desse estudo, quantidade superior à proporção de pessoas acima de 18 anos de idade insuficientemente ativas, que no Brasil é de 46% e em Goiás 46,9% (BRASIL, 2014c).

O consumo de bebida alcoólica foi alegado por 50% dos participantes do estudo, sendo que a maioria desses (23,8%) afirmaram utilizá-la 1 vez por semana. A PNS estabelece que 24% dos brasileiros acima de 18 anos costumam consumir bebida alcoólica uma vez ou mais por semana. No estado de Goiás, essa proporção é de 25,4%, ambas se assemelhando ao observado no presente estudo (BRASIL, 2014c).

**Tabela 5** - Frequências absoluta e relativa das características de hábitos de vida dos participantes do estudo quanto às atividades de lazer, número de refeições diárias, prática de atividades físicas, consumo de bebida alcoólica, uso de tabaco e de substâncias ilícitas.

Variáveis de hábitos de vida	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
REALIZAÇÃO DE ATIVIDADE DE LAZER		
Não	32	76,2
Sim	10	23,8
NÚMERO DE REFEIÇÕES DIÁRIAS		
4	16	38,1
5	11	26,2
3	9	21,4
6	5	11,9
7	1	2,4
CARGA HORÁRIA DE PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA SEMANAL (MINUTOS)		
0 (não praticam)	21	50,0
Acima de 150 e menor ou igual a 300	12	28,6
Acima de 300	5	11,9
Igual ou inferior a 150	4	9,5
CONSUMO REGULAR DE BEBIDA ALCOÓLICA		
Sim	21	50,0
Não	21	50,0
FREQUÊNCIA DE USO DE BEBIDA ALCOÓLICA (n= 21)		
1 vez/ semana	5	23,8
1 vez/ mês	4	19,0
2 vezes/ mês; Esporadicamente	3	14,3
2 vezes/ semana; 3 vezes/ mês; 1 vez/ ano; 2 vezes/ ano; 3 vezes/ ano; 4 vezes/ ano	1	4,8
USO DE TABACO		
Não	32	76,2
Ex usuário	9	21,4
Sim	1	2,4
USO DE SUBSTÂNCIA ILÍCITA		
Não	41	97,6
Sim	1	2,4

O tabagismo foi referido por apenas 1 indivíduo (2,4%). A grande maioria (76,2%) declarou nunca ter sido tabagista, enquanto 21,4% se denominaram ex-fumantes. Tal observação não corresponde aos dados retratados pela PNS (BRASIL, 2014c), em que 14,5% da população brasileira e 13,3% dos goianos com ou mais de 18 anos é fumante de cigarros. Por outro lado, a proporção de ex-fumantes não apresenta tamanha divergência, sendo 17,5% dos brasileiros e 16,6% dos goianos com a mesma faixa etária considerados ex-fumantes de tabaco (BRASIL, 2014c).

**Tabela 6** - Frequências absoluta e relativa das características de hábitos de vida dos participantes do estudo quanto à ingestão diária de sal, de líquidos e de café.

Variáveis de hábitos de vida	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
INGESTÃO DIÁRIA DE SAL		
Pouco	33	78,6
Normal	6	14,3
Muito	3	7,1
INGESTÃO DIÁRIA DE LÍQUIDOS		
De 1 a 2 litros	23	54,8
Superior a 2 litros	15	35,7
Inferior a 1 litro	4	9,5
INGESTÃO DIÁRIA DE CAFÉ		
Inferior a 4 xícaras	24	57,1
Superior a 4 xícaras	13	30,9
Não consome	5	11,9

Com relação ao consumo de sal, apresentado na Tabela 6, 78,6% dos indivíduos alegaram ingerir pouco sal diariamente. Essa tendência também é observada na população em geral, com 14,2% dos brasileiros e 15,8% dos goianos acima de 18 anos de idade referindo consumo elevado de sal (BRASIL, 2014c). A ingestão de líquidos prevalente foi de 1 a 2 litros/dia (54,8%), enquanto a de café foi de no máximo 4 xícaras (57,1%).

#### 4.2.4 Características farmacoterapêuticas

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia, a lista de medicamentos do paciente se refere à relação completa e atualizada dos medicamentos em uso pelo

paciente, incluindo os prescritos e os não prescritos, as plantas medicinais, os suplementos e os demais produtos com finalidade terapêutica (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013). A Tabela 7 apresenta as características farmacoterapêuticas desses indivíduos, considerando tais informações.

**Tabela 7** - Frequências absoluta e relativa das características farmacoterapêuticas com relação à quantidade de medicamentos e suplementos utilizados nos últimos três meses, a classificação ATC desses produtos, e uso de medicamentos homeopáticos.

Variáveis farmacoterapêuticas	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
QUANTIDADE DE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS UTILIZADOS POR VOLUNTÁRIO		
0	6	14,3
1 - 2	13	31,0
3 - 4	15	35,7
5 – 6; 7 - 8	3	7,1
9 – 10; 13	1	2,4
CLASSIFICAÇÃO ATC DOS MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS UTILIZADOS (n=131)		
Aparelho digestivo e metabolismo (A)	29	22,1
Aparelho cardiovascular (C)	20	15,3
Sistema musculoesquelético (M)	17	13,0
Sistema nervoso (N)	15	11,5
Anti-infecciosos para uso sistêmico (J)	13	9,9
Aparelho geniturinário e hormônios sexuais (G)	11	8,4
SEM CLASSIFICAÇÃO	9	6,9
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas (H)	6	4,6
Aparelho respiratório (R)	5	3,8
Sangue e órgãos hematopoéticos (B)	3	2,3
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (L); Medicamentos dermatológicos (D); Órgãos sensitivos (S)	1	0,8
USO DE MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO		
Não	25	59,5%
Sim	17	40,5%

Foi observado que 85,7% dos participantes relataram o uso de pelo menos 1 medicamento ou suplemento nos últimos três meses, sendo que a maioria deles (35,7%)

utilizou 3 a 4 medicamentos/suplementos. De acordo com o grupo anatômico principal da classificação ATC, os medicamentos mais utilizados foram aqueles referentes ao Aparelho digestivo e metabolismo (22,1%), seguido pelo Aparelho cardiovascular (15,3%) e Sistema musculoesquelético (13%).

A prevalência de uso de medicamentos pela população estudada se mostrou elevada quando comparada a usuários de outras instituições públicas voltadas às PICS. Estudo realizado em Recife-PE demonstrou uma taxa de utilização de medicamentos de 53,8%, com maior prevalência de uso de um a dois medicamentos (CABRAL, 2015). Já na cidade de São Paulo, observou-se que 45,2% dos usuários da instituição avaliada faziam uso de medicamentos, e que a maioria (51,19%) utilizava apenas 1 medicamento. Os mais utilizados foram os anti-hipertensivos, seguidos daqueles para tratamento da dor e da depressão (BROITMAN, 2011).

Avaliando-se os usuários de serviços públicos de saúde de um país asiático, observou-se que, dentre aqueles que fazem uso de MCA, a maioria (65,8%) utilizava menos de 4 medicamentos prescritos (LEE et al., 2004). Já com relação à população norte-americana, uma grande parcela dos indivíduos que fizeram uso de plantas medicinais, nos últimos 12 meses, havia utilizado medicamentos de venda livre (84,3%), bem como medicamentos prescritos (72,3%), sem no entanto descrever a quantidade e a variedade desses itens utilizados (GARDINER et al., 2007). Em um outro estudo, essa porcentagem foi ainda superior, com 93% dos entrevistados alegando uso de medicamentos prescritos ou de venda livre em associação a fitoterápicos (MARINAC et al., 2007).

Os resultados que indicam que 19% dos participantes utilizaram 5 ou mais medicamentos ou suplementos no período questionado não pode ser caracterizado como polifarmácia. Esse conceito se aplica ao uso concomitante de 5 ou mais medicamentos por um indivíduo, considerando também os isentos de prescrição, tais como os suplementos e os complexos vitamínicos (AGUIRRE et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2017; HOVSTADIUS et al., 2010).

No presente estudo, o relato dos indivíduos quanto aos medicamentos/suplementos utilizados nos últimos três meses foi obtido com o objetivo de avaliar possíveis EA e alterações nos exames laboratoriais observados após a introdução do uso das drogas vegetais prescritas. Apesar dos mesmos terem relatado o uso de até 13 medicamentos/suplementos, essa quantidade se refere à utilização durante o período de 3 meses, e não necessariamente simultânea.

No entanto, é possível afirmar que pelo menos 81% da população estudada não pratica a polifarmácia. Esse dado se aproxima aos de estudos sobre a utilização de medicamentos em pacientes da atenção primária à saúde, em que foram observadas taxas de polifarmácia de 9,4% no Brasil, 10,0% na Alemanha e 26,6% na Escócia (NASCIMENTO et al., 2017; GRIMMSMANN & HIMMEL, 2009; GUTHRIE et al., 2015).

Com relação ao uso de medicamentos homeopáticos, a não utilização apresentou maior frequência dentre os indivíduos estudados. Ainda assim, a porcentagem de usuários (40,5%) foi superior à apresentada em outros estudos populacionais de utilização de terapias ligadas à MCA. Chehuen Neto et al. (2010) observaram em uma cidade de Minas Gerais que a prática da MCA mais utilizada foi a fitoterapia através do consumo de ervas e ou chás, com a homeopatia figurando na quarta posição, citada por 19,6% dos entrevistados. Já no município de São Paulo, o chá também foi a terapia da MCA predominante, seguido pelo remédio caseiro, acupuntura e outros, com a homeopatia na 6ª posição, citada por menos de 20% dos entrevistados (SIMÕES & CASTRO, 2017).

A Tabela 8 apresenta as informações relativas às plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos utilizados no momento da entrevista e nos últimos três meses, conforme relato dos participantes. Os resultados demonstram que a maioria dos participantes (66,7%) fez uso de plantas medicinais, drogas vegetais ou fitoterápicos no período questionado, com prevalência de utilização de 1 a 2 espécies por indivíduo. Foram 81 relatos de uso desses produtos, correspondendo a 40 itens diferentes, dos quais 39 correspondem a uma espécie vegetal individual, e 1 se trata de uma associação contendo 4 espécies. As mais utilizadas foram a erva-cidreira (12,3%) e a camomila (8,6%), cujas indicações são condizentes com a segunda queixa de saúde mais relatada pelos participantes, a ansiedade.

**Tabela 8** - Frequências absoluta e relativa das características farmacoterapêuticas com relação à utilização de plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos nos últimos três meses, quantidade e tipo de espécies utilizadas, finalidade e frequência de uso.

Variáveis farmacoterapêuticas	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
USO DE PLANTAS MEDICINAIS, DROGAS VEGETAIS E FITOTERÁPICOS		
Sim	28	66,7
Não	14	33,3
QUANTIDADE DE ESPÉCIES UTILIZADAS POR VOLUNTÁRIO (n=28)		
1 - 2	15	53,6
3 - 4	8	28,6
5 - 6	4	14,3
7	1	3,6
FINALIDADE DE USO (n=81)		
Terapêutica	55	67,9
Não terapêutica	26	32,1
FREQUÊNCIA DE USO (n=81)		
Diariamente	28	34,6
Quando necessário	11	13,6
Esporadicamente; 2 vezes/ semana	10	12,3
1 vez/ semana	7	8,6
3 vezes/ semana	6	7,4
4 vezes/ semana	4	4,9
2 a 3 vezes/ semana; uso único	2	2,5
2 vezes/ mês	1	1,2
ESPÉCIES VEGETAIS UTILIZADAS (n=81)		
Erva cidreira	10	12,3
Camomila	7	8,6
Hortelã	6	7,4
Cavalinha, Erva doce	4	4,9
Amora, Hibisco	3	3,7
Açafrão, Alecrim, Alfavaca, Capim cidreira, Chá verde, Gengibre, Maca peruana, Manjerição, Mate, Melissa, Óleo de copaíba	2	2,5
Babosa, Berberis, Melão de São Caetano ( <i>Bitter melon</i> ), Boldo, Capim folha, Carqueja, Cimicifuga, Cipó do Amazonas, Crajiru, Erva de Santa Maria, Algodão, <i>Ginkgo biloba</i> , Noni, <i>Nux vomica</i> , Óleo de mamona, Maracujá (Tensart), Psyllium, Seiva de jatobá, Guaco + açafrão + abacaxi + alho + gengibre, Isoflavona de soja, Óleo de primula, Óleo de linhaça	1	1,2

Deve-se considerar que as espécies vegetais foram descritas conforme citadas pelos participantes. Denominações populares de plantas medicinais podem alterar de acordo com a região do país, com uma mesma espécie recebendo nomes distintos. A espécie *Melissa officinalis* L., por exemplo, é chamada popularmente de erva-cidreira e melissa. Já a *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf recebe os nomes de capim santo, capim limão, capim cidreira e cidreira (BRASIL, 2010a).

Além disso, há espécies diferentes com o mesmo nome popular, como é o caso da erva-cidreira, que foi a planta mais citada nesse trabalho. As espécies vegetais *Melissa officinalis* L. e *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown são chamadas popularmente de erva cidreira, além da *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf que é chamada de cidreira (BRASIL, 2010a).

Com relação às espécies citadas, 17 são consideradas produtos de venda isenta de prescrição médica na forma de droga vegetal para o preparo de infusões, decocções e macerações (BRASIL, 2010a). Estão presentes no Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira, com descrição do modo de preparo, indicações, efeitos adversos, interações medicamentosas, 10 dentre as citadas, e no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, 13 espécies (BRASIL, 2011; BRASIL, 2016a).

Os relatos de uso diário (34,6%), com finalidade terapêutica (67,9%), foram os mais prevalentes dentre os indivíduos. Estudos envolvendo o uso de plantas medicinais pela população demonstram que uma grande parcela as utilizam como terapias alternativas de tratamento da saúde (LIMA et al., 2014). Esse elevado índice de uso de espécies vegetais com finalidade terapêutica reafirma a importância das plantas medicinais nas ações e práticas de saúde da população brasileira.

Com relação ao tempo de uso, foram relatadas informações de tempo prolongado (“há vários anos”), sem quantificação precisa, correspondendo a 27,2% das espécies citadas. Para aquelas cujo tempo de início de uso foi relatado com maior precisão, o intervalo mais prevalente foi o inferior a 1 ano de uso (34,6%), seguido por entre 1 e 5 anos (19,8%) e acima de 5 anos (12,3%).

Para 70,4% das espécies citadas pelos participantes, a forma de uso foi o chá, sem discriminação do modo de preparo (decocção ou infusão). Observou-se que o consumo de chás de plantas medicinais não esteve, necessariamente, atrelado ao tratamento de algum problema de saúde, uma vez que a maioria dos indivíduos relatou uso diário. Trata-se de um hábito enraizado na cultura popular brasileira.

A elevada prevalência da utilização de chás de plantas medicinais por usuários da MCA foi evidenciada por outros pesquisadores que avaliaram o perfil dessa população (SIMÕES & CASTRO, 2017; CHEHUEN NETO et al., 2010). Resultados semelhantes foram observados também na população em geral. Estudo realizado com os moradores de uma cidade de Minas Gerais demonstrou elevado índice de uso de plantas medicinais, sendo a erva-cidreira a mais citada, e o chá o principal meio de utilização (BRASILEIRO et al., 2008).

Quando se avaliou os usuários do SUS, observou-se que em um município de pequeno porte do Rio Grande do Sul, 86% dos indivíduos relataram o consumo de chá de plantas medicinais, a maioria 2 a 3 vezes por semana, sendo a macela (*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.) a mais utilizada (CANTARELLI, 2012). Já em um município do Paraná, 72,28% dos usuários de unidades básicas de saúde relataram o uso de plantas medicinais, sendo a mais frequente a camomila (*Matricaria chamomilla* L.) (OLIVEIRA; MEZZOMO; MORAES, 2018). Usuários de unidades de Saúde da Família de uma cidade no Mato Grosso alegaram utilizar plantas medicinais (92,3%), citando 77 espécies diferentes empregadas com propriedades terapêuticas. As mais citadas foram o hortelã grande (*Mentha piperita* L.) e o capim cidreira (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf), ambos na forma de chá (LIMA et al., 2014).

De modo geral, analisando o perfil dos participantes, verificou-se que o fato da grande maioria ser do sexo feminino, com idade média jovem (46 anos), apresentando elevado consumo de fármacos (35,7% utilizando de 3 a 4 medicamentos/suplementos), é condizente com o fato das principais queixas de saúde relatadas serem de natureza psicológica-psiquiátrica, tais como depressão, ansiedade e fibromialgia, conforme verificado por Martí et al. (2017).

### **4.3 Avaliação da segurança das espécies vegetais**

O presente estudo foi elaborado com o propósito de apresentar evidências científicas da segurança do uso de plantas medicinais comumente utilizadas pela população brasileira. Por esse motivo, foi realizada a seleção daquelas mais utilizadas na instituição onde o estudo ocorreu, resultando em 12 espécies vegetais distintas, descritas no Quadro 3 (página 62).

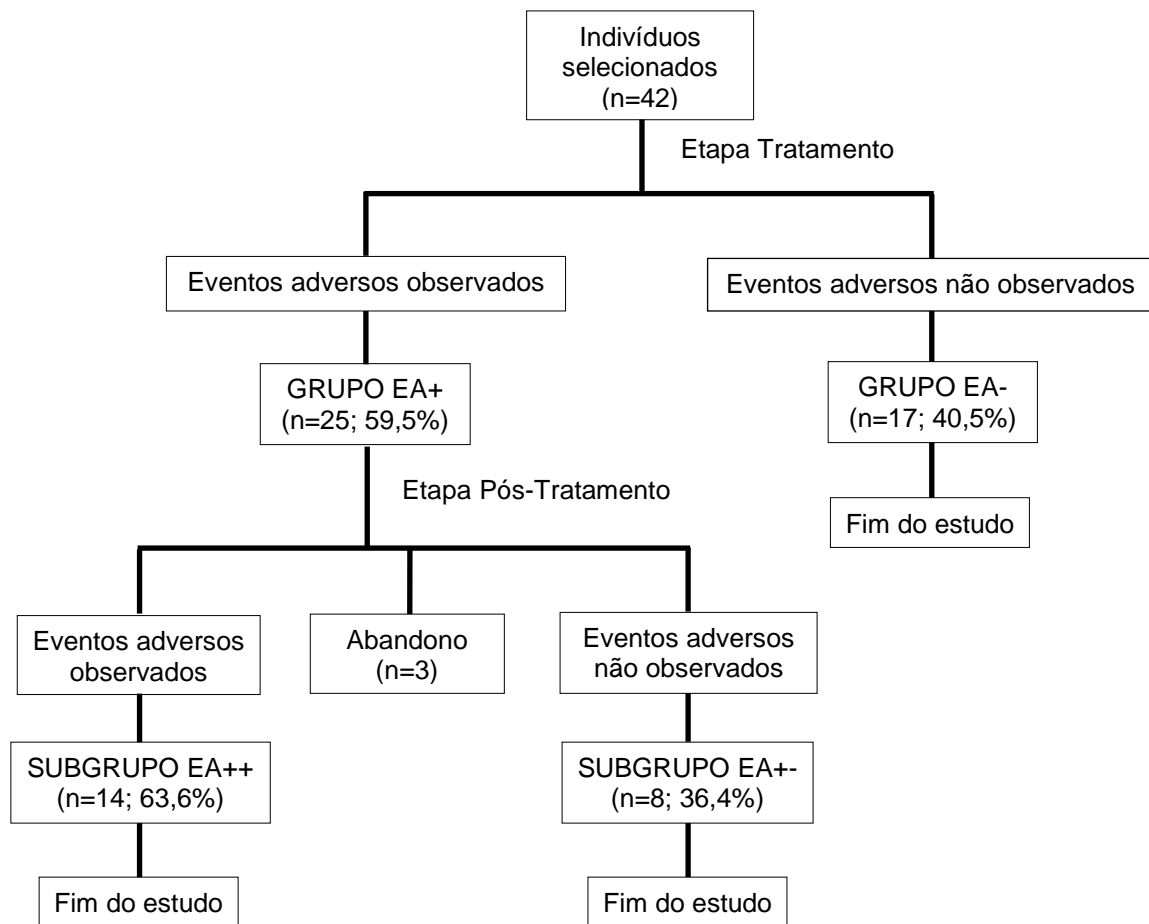
As drogas vegetais derivadas dessa seleção foram prescritas pelo médico da instituição aos participantes em diversas combinações e dosagens, considerando a clínica

dos pacientes, resultando em uma grande variedade de intervenções. Devido a essa ausência de uniformidade da intervenção avaliada, o delineamento experimental adotado foi de um ensaio clínico não controlado “antes e depois”, para que cada participante atuasse como controle de si mesmo. De acordo com Hochman et al. (2005), tal desenho de pesquisa é empregado em estudos descritivos, permitindo conhecer a frequência de um determinado desfecho, que no presente estudo, foi a ocorrência de alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS.

O tempo de uso das drogas vegetais sob investigação, correspondente a 30 dias (etapa Tratamento), foi definido a partir de estudos de segurança clínica de fitoterápicos descritos na literatura. Nesses estudos, os voluntários fizeram uso das formulações fitoterápicas durante intervalos de tempo que variaram de 21 a 28 dias ininterruptos, realizando exames laboratoriais antes e após o período de uso desses medicamentos (NASCIMENTO et al., 2009; SOARES et al., 2006; TAVARES et al., 2006). Para avaliar o comportamento dos parâmetros laboratoriais após a interrupção do uso das drogas vegetais investigadas no presente estudo, o mesmo intervalo de tempo foi aplicado à etapa Pós-tratamento.

Para se avaliar a segurança, a escala do WHO-TGS foi selecionada para identificar e classificar os EA observados nesse estudo quanto à sua gravidade. Em virtude de sua inespecificidade de aplicação, mostrou ser a escala de graduação de toxicidade mais adequada ao desenho experimental e objetivo proposto de investigação de comprometimento renal, hematológico, hepático e metabólico. Além disso, o uso do WHO-TGS teve como finalidade proporcionar maior rigor na avaliação da segurança das espécies vegetais prescritas, uma vez que a grande maioria das evidências disponíveis sobre EA relacionados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos são relatos de casos.

Dessa maneira, os 42 participantes foram submetidos à etapa Tratamento, e posteriormente à etapa Pós-tratamento, conforme a Figura 1 (página 65) presente no item Método(s). As alterações laboratoriais indicativas de toxicidade baseadas no WHO-TGS orientaram a alocação dos indivíduos nos respectivos Grupos e Subgrupos, conforme ilustrado na Figura 5.



**Figura 5** - Fluxograma de alocação dos participantes nos Grupos e Subgrupos das etapas Tratamento e Pós-Tratamento, de acordo com o resultado dos exames laboratoriais e WHO-TGS.

Na Tabela 9 estão apresentados os valores médios de cada parâmetro laboratorial avaliado, nas etapas Pré-estudo e Tratamento, adotando o WHO-TGS como referência, considerando todos os participantes (n=42). Os resultados dos exames de proteinúria e hematuria não constam na tabela por se tratarem de variáveis categóricas. Na etapa Pré-estudo, 100% dos indivíduos apresentaram ausência dessas alterações. Na etapa Tratamento, 97,6% dos participantes continuaram com ausência de proteinúria ( $p=1$ ) e 88,1% com ausência de hematuria ( $p=0,07364$ ).

Os valores médios obtidos nas etapas Pré-estudo e Tratamento, para cada parâmetro avaliado, constam dentro do intervalo considerado favorável de acordo com WHO-TGS. Comparando esses resultados em ambas as etapas, identificou-se diferença estatisticamente significativa apenas para Tempo de tromboplastina parcial ativada ( $p=0,020$ ). Apesar de tal diferença, nenhum participante apresentou resultado desfavorável para esse exame.

**Tabela 9** - Parâmetros laboratoriais avaliados nas etapas Pré-estudo e Tratamento, expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, adotando como referência WHO-TGS. Dados paramétricos e não paramétricos correlacionados por meio do teste de *t* bicaudal e do teste de Komolgorov Smirnov, respectivamente.

Parâmetro	Etapa		Valor-p	Valor desfavorável
	Pré-estudo	Tratamento		
Hemoglobina	13,4 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 1,0	0,853	$\leq$ 10,5 g/dL
Contagem de neutrófilos totais	3394 $\pm$ 1169	3519 $\pm$ 1416	0,661	$\leq$ 1500/mm <sup>3</sup> ou $\mu$ L
Contagem de plaquetas	254000 (215000 - 328000)	267881 $\pm$ 74845	0,965	$\leq$ 99000/mm <sup>3</sup> ou $\mu$ L
Tempo de protrombina	0,80 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,09	0,052	$\geq$ 1,01 x LSN
Tempo de tromboplastina parcial ativada	0,72 $\pm$ 0,11	0,64 (0,58 – 0,75)	0,020*	$\geq$ 1,01 x LSN
TGO (AST)	0,76 $\pm$ 0,15	0,83 $\pm$ 0,27	0,161	$\geq$ 1,25 x LSN
TGP (ALT)	0,46 (0,39 – 0,60)	0,54 (0,37 – 0,71)	0,436	$\geq$ 1,25 x LSN
Gama-GT	0,46 (0,34 – 0,63)	0,53 $\pm$ 0,27	0,426	$\geq$ 1,25 x LSN
Fosfatase alcalina	0,56 $\pm$ 0,19	0,60 $\pm$ 0,20	0,480	$\geq$ 1,25 x LSN
Amilase	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3	0,878	$\geq$ 1,1 x LSN
Sódio	140 $\pm$ 3	140 $\pm$ 3	0,442	$\leq$ 135 ou $\geq$ 146 mmol/L ou mEq/L
Potássio	4,4 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,4	0,306	$\leq$ 3,4 ou $\geq$ 5,6 mmol/L ou mEq/L
Cálcio corrigido pela albumina	9,2 (9,0 – 9,6)	9,3 $\pm$ 0,5	0,468	$\leq$ 8,4 ou $\geq$ 10,6 mg/dL
Magnésio	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 (1,4 – 1,7)	0,355	$\leq$ 1,4 mEq/L
Fósforo	3,4 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,4	0,839	$\leq$ 2,4 mg/dL
Glicemia em jejum	88 (82 – 91)	87 (82 - 93)	0,791	$\leq$ 64 ou $\geq$ 116 mg/dL
Bilirrubina total	0,5 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2	0,632	$\geq$ 1,1 x LSN
Creatinina	0,6 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 0,7)	0,436	$\geq$ 1,1 x LSN
Uréia	0,65 $\pm$ 0,16	0,71 $\pm$ 0,21	0,133	$\geq$ 1,25 x LSN

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: “ $\leq$ ” menor ou igual; “ $\geq$ ” maior ou igual; “x LSN” vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \*significância estatística ( $p < 0,05$ ).

Ao final da etapa Tratamento, 17 indivíduos (Grupo EA-) tiveram sua participação no estudo encerrada, e outros 3 foram considerados desistentes. Os demais participantes (n=22) finalizaram a etapa Pós-tratamento e repetiram os exames laboratoriais. Na Tabela 10 estão apresentados os valores médios de cada parâmetro laboratorial avaliado, nas

etapas Tratamento e Pós-tratamento, adotando o WHO-TGS como referência, para os 22 indivíduos do Grupo EA+.

**Tabela 10** - Parâmetros laboratoriais avaliados nas etapas Tratamento e Pós-tratamento para os 22 indivíduos do Grupo EA+, expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, adotando como referência WHO-TGS. Dados paramétricos e não paramétricos correlacionados por meio do teste de *t* bicaudal e do teste de Komolgorov Smirnov, respectivamente.

Parâmetro	Etapa		Valor-p	Valor desfavorável
	Tratamento	Pós-tratamento		
Hemoglobina	13,0 $\pm$ 1,0	13,2 $\pm$ 0,9	0,432	$\leq$ 10,5 g/dL
Contagem de neutrófilos totais	4012 $\pm$ 1623	3941 $\pm$ 1345	0,875	$\leq$ 1500/mm <sup>3</sup> ou $\mu$ L
Contagem de plaquetas	284500 $\pm$ 71864	290409 $\pm$ 70750	0,785	$\leq$ 99000/mm <sup>3</sup> ou $\mu$ L
Tempo de protrombina	0,83 $\pm$ 0,11	0,85 $\pm$ 0,06	0,416	$\geq$ 1,01 x LSN
Tempo de tromboplastina parcial ativado	0,67 $\pm$ 0,11	0,66 $\pm$ 0,08	0,751	$\geq$ 1,01 x LSN
TGO (AST)	0,94 $\pm$ 0,31	0,83 $\pm$ 0,23	0,224	$\geq$ 1,25 x LSN
TGP (ALT)	0,74 $\pm$ 0,42	0,62 $\pm$ 0,33	0,323	$\geq$ 1,25 x LSN
Gama-GT	0,53 (0,34 - 0,79)	0,53 (0,34 - 0,90)	0,632	$\geq$ 1,25 x LSN
Fosfatase alcalina	0,63 $\pm$ 0,18	0,62 $\pm$ 0,17	0,880	$\geq$ 1,25 x LSN
Amilase	0,9 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0,973	$\geq$ 1,1 x LSN
Sódio	140 $\pm$ 3	141 $\pm$ 2	0,234	$\leq$ 135 ou $\geq$ 146 mmol/L ou mEq/L
Potássio	4,4 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,5	0,117	$\leq$ 3,4 ou $\geq$ 5,6 mmol/L ou mEq/L
Cálcio corrigido pela albumina	9,3 $\pm$ 0,6	9,3 $\pm$ 0,5	0,823	$\leq$ 8,4 ou $\geq$ 10,6 mg/dL
Magnésio	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	0,400	$\leq$ 1,4 mEq/L
Fósforo	3,5 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,4	0,908	$\leq$ 2,4 mg/dL
Glicemia em jejum	90 $\pm$ 14	87 $\pm$ 12	0,407	$\leq$ 64 ou $\geq$ 116 mg/dL
Bilirrubina total	0,5 $\pm$ 0,2	0,4 (0,3 - 0,7)	0,821	$\geq$ 1,1 x LSN
Creatinina	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 (0,6 - 0,7)	0,223	$\geq$ 1,1 x LSN
Uréia	0,73 $\pm$ 0,18	0,74 $\pm$ 0,30	0,887	$\geq$ 1,25 x LSN

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: " $\leq$ " menor ou igual; " $\geq$ " maior ou igual; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.

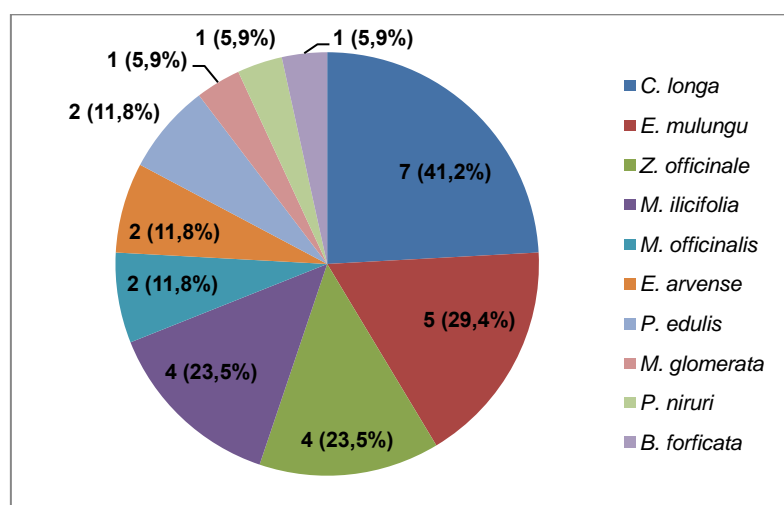
Com relação à proteinúria e hematúria, 95,5% e 77,3% dos 22 indivíduos do Grupo EA+ apresentaram ausência dessas alterações na etapa Tratamento, comparativamente a 100% ( $p=1$ ) e 77,3% ( $p=1$ ) no Pós-tratamento, respectivamente.

Não foram observados valores médios desfavoráveis para os exames laboratoriais nas etapas Tratamento e Pós-tratamento, de acordo com WHO-TGS, bem como não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar esses valores em ambas as etapas.

#### 4.3.1 Grupo EA-

O Grupo EA-, composto por 40,5% dos indivíduos selecionados ( $n=17$ ), corresponde àqueles que não apresentaram alterações indicativas de toxicidade, segundo WHO-TGS, durante a etapa Tratamento. As drogas vegetais, com as respectivas posologias utilizadas pelos integrantes desse grupo, são descritas no Quadro 9. Os participantes foram identificados por números sequenciais, respeitando o sigilo de suas identidades.

Das 12 espécies vegetais empregadas no estudo, *C. scolymus* e *M. chamomilla* não foram prescritas aos integrantes do Grupo EA-. *C. longa* foi utilizada pelo maior número dos indivíduos ( $n=7$ ; 41,2%), seguida por *E. mulungu* ( $n=5$ ; 29,4%). Já *B. forficata*, *M. glomerata* e *P. niruri* foram usadas por apenas 1 participante (5,9%). A Figura 6 apresenta o número de indivíduos, com as respectivas porcentagens, que fizeram uso das espécies prescritas aos que compuseram esse Grupo.

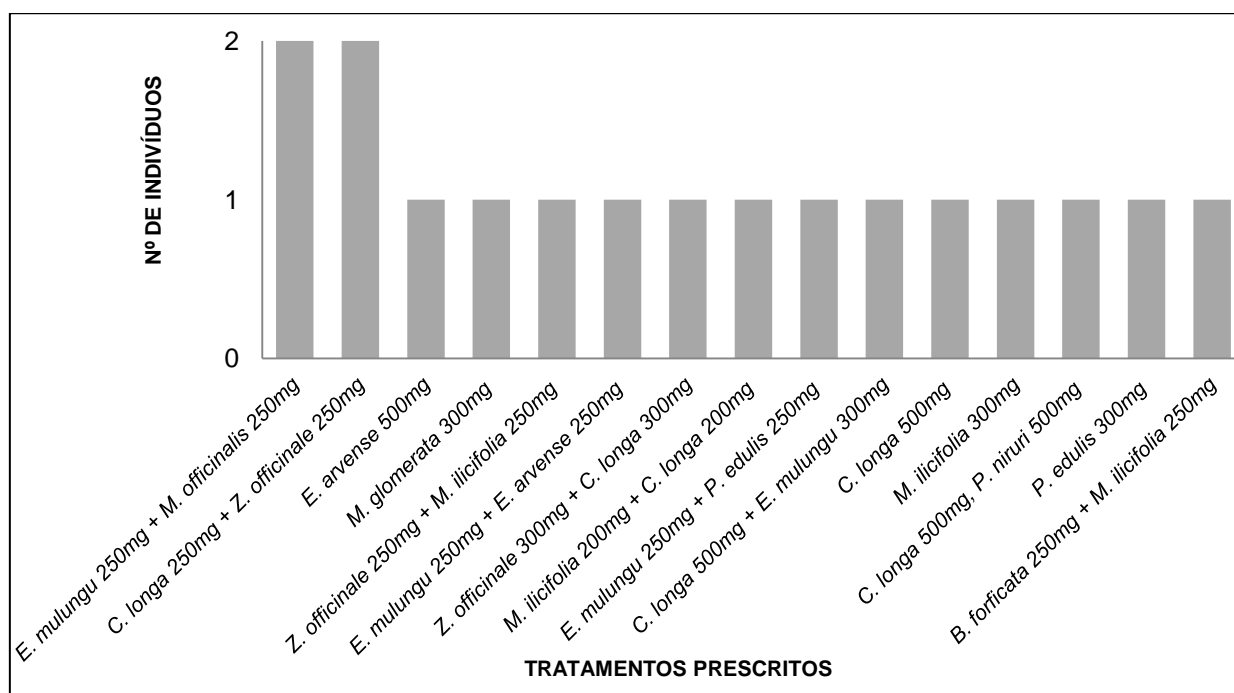


**Figura 6** – Espécies vegetais prescritas aos participantes do Grupo EA-, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.

**Quadro 9 - Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Grupo EA-.**

<b>Voluntário</b>	<b>Droga vegetal prescrita</b>	<b>Posologia</b>
2.1	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.2	<i>Curcuma longa</i> 250 mg + <i>Zingiber officinale</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.3	<i>Equisetum arvense</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.4	<i>Mikania glomerata</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.5	<i>Zingiber officinale</i> 250 mg + <i>Maytenus ilicifolia</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.6	<i>Zingiber officinale</i> 250 mg + <i>Curcuma longa</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.7	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Equisetum arvense</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.8	<i>Zingiber officinale</i> 300 mg + <i>Curcuma longa</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.9	<i>Maytenus ilicifolia</i> 200 mg + <i>Curcuma longa</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.10	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.11	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Passiflora edulis</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.12	<i>Curcuma longa</i> 500 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.13	<i>Curcuma longa</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.14	<i>Maytenus ilicifolia</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.15	<i>Curcuma longa</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
	<i>Phyllanthus niruri</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.16	<i>Passiflora edulis</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
2.17	<i>Bauhinia forficata</i> 250 mg + <i>Maytenus ilicifolia</i> 250 mg	1 cápsula 3 vezes ao dia

Considerando-se as espécies vegetais prescritas e suas respectivas dosagens, observou-se que os 17 indivíduos do Grupo EA- fizeram uso de 15 tratamentos diferentes. Sua distribuição pode ser observada na Figura 7. Com relação à posologia, apenas 1 indivíduo fez uso de 1 cápsula 3 vezes ao dia. Os demais 16 indivíduos utilizaram 1 cápsula 2 vezes ao dia.



**Figura 7** – Tratamentos prescritos aos integrantes do Grupo EA-, e os respectivos números de indivíduos.

Devido à ausência de EA, os integrantes do Grupo EA- encerraram sua participação no estudo após a etapa Tratamento.

#### 4.3.2 Grupo EA+

Ao final da etapa Tratamento, 25 indivíduos (59,5%) apresentaram alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, de acordo com WHO-TGS, e foram alocados no Grupo EA+. Foram observadas 38 alterações laboratoriais, todas elas correspondentes ao Grau 1 de toxicidade, cujas frequências absoluta e relativa de ocorrência estão apresentadas na Tabela 11. A alteração observada com maior frequência foi o aumento na concentração de amilase, que ocorreu em 23,7% dos indivíduos do Grupo EA+, seguida de hipomagnesemia (21,1%) e hematúria (13,2%).

**Tabela 11** - Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, após 30 dias de uso das drogas vegetais prescritas (etapa Tratamento).

Parâmetro laboratorial	Alterações correspondentes ao Grau 1 de toxicidade (n=38)		Valores correspondentes ao Grau 1 de toxicidade
	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	
Amilase	9	23,7	1,1-1,5 x LSN
Magnésio - Hipomagnesemia	8	21,1	1,4-1,2 mEq/L
Hematúria	5	13,2	Visível microscopicamente
TGO (AST)	3	7,9	1,25-2,50 x LSN
TGP (ALT)	3	7,9	1,25-2,50 x LSN
Glicemia em jejum - Hiperglicemia	2	5,3	116-160 mg/dL
Cálcio - Hipocalcemia corrigida pela albumina	2	5,3	8,4-7,8 mg/dL
Cálcio - Hipercalcemia corrigida pela albumina	1	2,6	10,6-11,5 mg/dL
Gama-GT	1	2,6	1,25-2,50 x LSN
Contagem de plaquetas	1	2,6	75000-99000/mm <sup>3</sup> ou $\mu$ L
Tempo de protrombina	1	2,6	1,01-1,25 x LSN
Uréia	1	2,6	1,25-2,50 x LSN
Proteinúria	1	2,6	1+ ou <0,3% ou <3g/L ou 200mg-1g perda/dia

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.

Todos os 25 integrantes do Grupo EA+ deram seguimento à etapa Pós-tratamento, porém 22 repetiram os exames laboratoriais ao final dessa etapa. Os outros 3 indivíduos abandonaram o estudo nessa fase, alegando indisponibilidade de comparecimento ao laboratório para a realização dos exames.

O resultado dos exames realizados na etapa Pós-tratamento permitiram a alocação desses participantes nos Subgrupos EA++ e EA+-, de acordo com a ocorrência de alterações indicativas de toxicidade.

#### 4.3.2.1 Subgrupo EA+-

Ao final da etapa Pós-Tratamento, observou-se que 8 indivíduos (36,4%) não apresentaram as alterações laboratoriais verificadas na etapa Tratamento, retornando aos valores de referência determinados por WHO-TGS, e compuseram o Subgrupo EA+-. Os resultados desses exames laboratoriais obtidos nas etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-Tratamento estão apresentados nas Tabelas 12 e 13.

**Tabela 12** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nos integrantes do Subgrupo EA+-. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Indivíduo	Parâmetros alterados por indivíduo			
	1B.1	1B.2	1B.3	1B.4
Etapa	Cálcio corrigido pela Albumina (mg/dL)	Hematúria	Amilase (x LSN)	Amilase (x LSN)
Pré-estudo	9,6	Ausente	1,0	1,0
Tratamento	8,3*	Presente*	1,1*	1,1*
Pós-tratamento	10,0	Ausente	1,0	1,0
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&gt;8,4 e &lt;10,6 mg/dL</b>	<b>Ausente</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

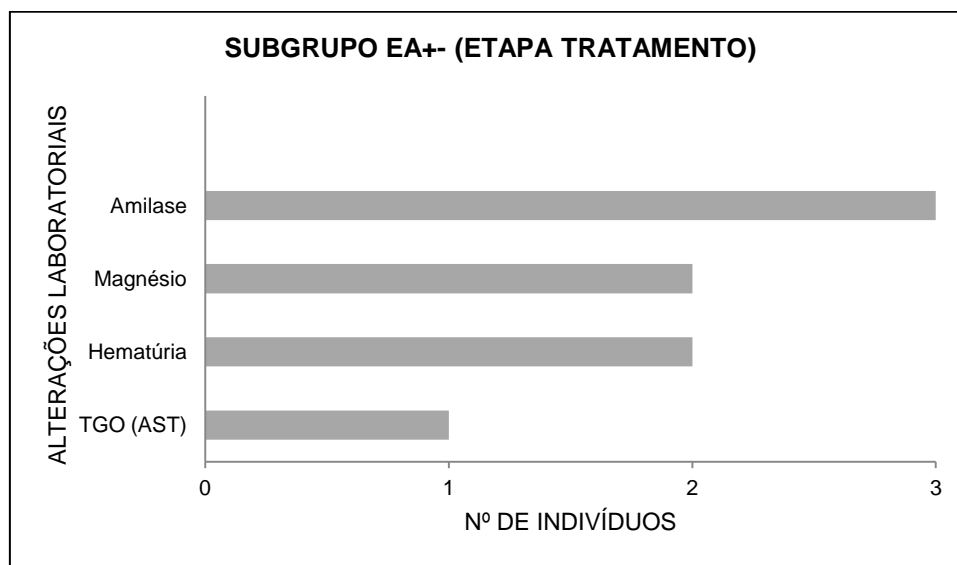
**Tabela 13** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nos integrantes do Subgrupo EA+-. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Indivíduo	Parâmetros alterados por indivíduo				
	1B.5		1B.6	1B.7	1B.8
Etapa	TGO (AST) (x LSN)	Amilase (x LSN)	Hematúria	Magnésio (mEq/L)	Magnésio (mEq/L)
Pré-estudo	1,22	0,9	Ausente	1,6	1,6
Tratamento	1,62*	1,3*	Presente*	1,4*	1,4*
Pós-tratamento	1,11	0,8	Ausente	1,8	1,7
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>Ausente</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

Observou-se que, dos 8 integrantes do Subgrupo EA+-, 7 apresentaram 1 única alteração desfavorável na etapa Tratamento. O indivíduo 1B.5 foi o único com 2 alterações laboratoriais. A Figura 8 mostra as alterações laboratoriais detectadas na etapa Tratamento nesse Subgrupo e o respectivo número de indivíduos. O aumento na concentração de amilase foi a alteração mais observada (n=3), seguida de hipomagnesemia e hematúria (n=2).



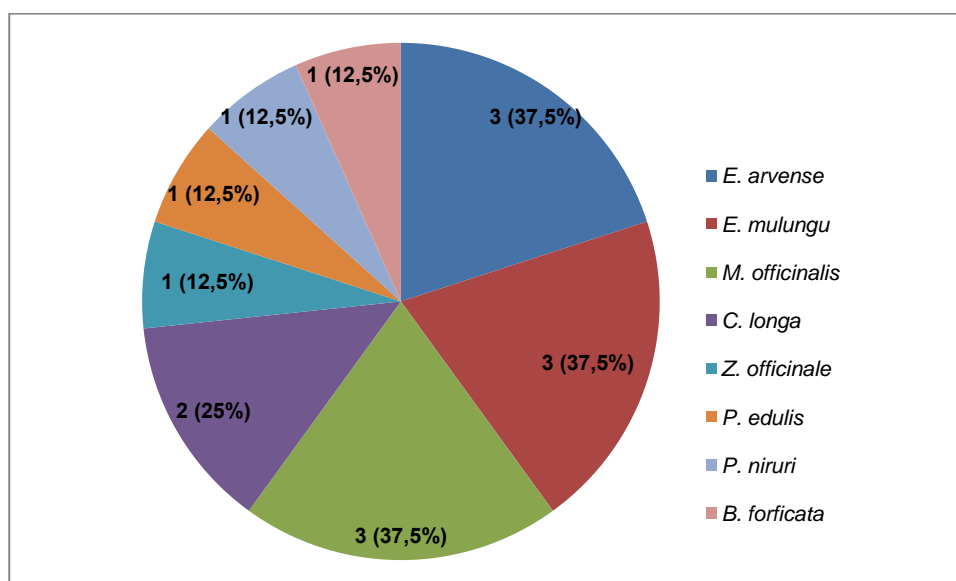
**Figura 8** – Alterações laboratoriais observadas na etapa Tratamento no Subgrupo EA+-, com os respectivos números de indivíduos.

O Quadro 10 apresenta as drogas vegetais prescritas para os 8 integrantes do Subgrupo EA+-, com suas respectivas posologias. Considerando-se as espécies vegetais prescritas e suas respectivas dosagens, observou-se a utilização de 8 tratamentos distintos, um por cada indivíduo. A posologia, no entanto, foi a mesma para todos os participantes, sendo de 1 cápsula 2 vezes ao dia.

**Quadro 10** - Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Subgrupo EA+-.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita	Posologia
1B.1	<i>Curcuma longa</i> 250 mg + <i>Equisetum arvense</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.2	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.3	<i>Erythrina mulungu</i> 300 mg + <i>Melissa officinalis</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.4	<i>Zingiber officinale</i> 300 mg + <i>Curcuma longa</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.5	<i>Passiflora edulis</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.6	<i>Melissa officinalis</i> 300 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.7	<i>Equisetum arvense</i> 300 mg + <i>Phyllanthus niruri</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1B.8	<i>Equisetum arvense</i> 300 mg + <i>Bauhinia forficata</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia

Os 8 integrantes do Subgrupo EA+- fizeram uso de 8 espécies vegetais diferentes, distribuídas conforme demonstrado na Figura 9. Observou-se que *E. arvense*, *E. mulungu* e *M. officinalis* foram utilizadas pelo maior número de indivíduos (n=3; 37,5%), seguida de *C. longa* (n=2; 25%), e *B. forficata*, *P. niruri*, *P. edulis* e *Z. officinale* (n=1; 12,5%).



**Figura 9** – Espécies vegetais prescritas aos integrantes do Subgrupo EA+-, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.

#### 4.3.2.2 Subgrupo EA++

No Subgrupo EA++ foram alocados 14 indivíduos (63,6%), correspondentes àqueles que apresentaram alterações indicativas de toxicidade na etapa Pós-tratamento.

No entanto, 6 desses indivíduos apresentaram tais alterações apenas nessa etapa, não sendo possível atribuí-las ao consumo dos produtos sob investigação. Tratam-se dos participantes 1A.6, 1A.8, 1A.9, 1A.11, 1A.12 e 1A.13.

Dessa maneira, 8 integrantes (36,4%) correspondem àqueles que apresentaram alterações indicativas de toxicidade nas etapas Tratamento e Pós-tratamento, e que terão tais alterações avaliadas quanto à sua causalidade. São os indivíduos 1A.1, 1A.2, 1A.3, 1A.4, 1A.5, 1A.7, 1A.10 e 1A.14.

No total, foram detectadas 21 alterações laboratoriais na etapa Pós-tratamento, das quais 20 correspondem ao Grau 1 de toxicidade, e uma ao Grau 2. As frequências absoluta e relativa de ocorrência de cada tipo de alteração estão apresentadas na Tabela 14. Dessas alterações, 11 (52,4%) foram detectadas apenas nessa etapa, 30 dias após a interrupção do uso das drogas vegetais prescritas, e por esse motivo não é possível atribuí-las aos tratamentos sob investigação.

**Tabela 14** - Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, observadas na etapa Pós-tratamento.

Parâmetro laboratorial	Alterações laboratoriais (n=21)					
	Correspondentes ao Grau 1 de toxicidade		Valores correspondentes ao Grau 1 de toxicidade	Correspondentes ao Grau 2 de toxicidade		Valores correspondentes ao Grau 2 de toxicidade
	FA	FR (%)		FA	FR (%)	
Magnésio - Hipomagnesemia	5	23,8	1,4-1,2 mEq/L	1	4,8	1,1-0,9 mEq/L
Hematúria	5	23,8	Visível microscopicamente			Visível, sem coágulos
Amilase	4	19,0	1,1-1,5 x LSN			1,6-2,0 x LSN
TGO (AST)	2	9,5	1,25-2,50 x LSN			2,60-5,00 x LSN
TGP (ALT)	2	9,5	1,25-2,50 x LSN			2,60-5,00 x LSN
Glicemia em jejum - Hiperglicemia	1	4,8	116-160 mg/dL			161-250 mg/dL
Uréia	1	4,8	1,25-2,50 x LSN			2,60-5,00 x LSN

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "FA" frequência absoluta; "FR" frequência relativa; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.

As demais alterações verificadas no Subgrupo EA++, que correspondem a um total de 10 (47,6%), representam aquelas de interesse para o estudo. Tratam-se das alterações observadas na etapa Tratamento e que se repetiram na etapa Pós-tratamento, cujas frequência absoluta e relativa estão descritas na Tabela 15. Observou-se que o aumento na concentração de amilase, a hipomagnesemia e a hematúria foram as alterações mais frequentemente detectadas, tal como ocorreu ao se avaliar apenas a etapa Tratamento (Grupo EA+).

**Tabela 15** - Frequências absoluta e relativa das alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, conforme WHO-TGS, observadas nas etapas Tratamento e Pós-tratamento.

Parâmetro laboratorial	Alterações correspondentes ao Grau 1 de toxicidade (n=10)		Valores correspondentes ao Grau 1 de toxicidade
	FA	FR (%)	
Amilase	4	40	1,1-1,5 x LSN
Magnésio - Hipomagnesemia	2	20	1,4-1,2 mEq/L
Hematúria	2	20	Visível microscopicamente
TGP (ALT)	1	10	1,25-2,50 x LSN
Glicemia em jejum - Hiperglicemia	1	10	116-160 mg/dL

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "FA" frequência absoluta; "FR" frequência relativa; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada.

Os resultados dos exames laboratoriais dos 14 integrantes do Subgrupo EA++ estão apresentados nas Tabelas 16, 17, 18, 19 e 20.

**Tabela 16** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Parâmetros alterados por indivíduo								
Indivíduo	1A.1	1A.2			1A.3			
	Amilase (x LSN)	TGO (AST) (x LSN)	TGP (ALT) (x LSN)	Magnésio (mEq/L)	Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> ou µL)	Amilase (x LSN)	Cálcio corrigido pela Albumina (mg/dL)	Magnésio (mEq/L)
Etapa								
Pré-estudo	1,1*	0,89	0,79	1,6	215.000	1,1*	8,7	1,5
Tratamento	1,2*	1,22	1,45*	1,3*	95.000*	1,2*	8,3*	1,9
Pós-tratamento	1,3*	1,27*	1,45*	1,4*	265.000	1,3*	8,7	1,1*
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&gt;99.000/m<sup>3</sup> ou µL</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&gt;8,4 e &lt;10,6 mg/dL</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

**Tabela 17** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Parâmetros alterados por indivíduo							
Indivíduo	1A.4	1A.5		1A.6			
	Amilase (x LSN)	Amilase (x LSN)	Magnésio (mEq/L)	TGO (AST) (x LSN)	TGP (ALT) (x LSN)	Cálcio corrigido pela Albumina (mg/dL)	Magnésio (mEq/L)
Etapa							
Pré-estudo	1,2*	1,0	1,5	0,89	0,76	9,5	1,5
Tratamento	1,4*	1,1*	1,4*	1,05	0,92	10,8*	1,4*
Pós-tratamento	1,5*	1,3*	1,4*	1,27*	1,32*	10,3	1,9
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&gt;8,4 e &lt;10,6 mg/dL</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

**Tabela 18** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Parâmetros alterados por indivíduo							
Indivíduo	1A.7	1A.8					
Etapa	Hematúria	TGO (AST) (x LSN)	TGP (ALT) (x LSN)	Gama-GT (x LSN)	Magnésio (mEq/L)	Uréia (x LSN)	Hematúria
Pré-estudo	Ausente	0,68	0,53	1,13	1,4*	0,85	Ausente
Tratamento	Presente*	1,38*	1,68*	1,47*	1,2*	0,8	Ausente
Pós-tratamento	Presente*	0,65	0,55	0,92	1,7	1,8*	Presente*
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>Ausente</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>Ausente</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

**Tabela 19** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Parâmetros alterados por indivíduo								
Indivíduo	1A.9		1A.10		1A.11		1A.12	
Etapa	TGP (ALT) (x LSN)	Hematúria	Magnésio (mEq/L)	Glicemia (mg/dL)	Tempo de protrombina (x LSN)	Magnésio (mEq/L)	TGO (AST) (x LSN)	Hematúria
Pré-estudo	0,82	Ausente	1,2*	104	0,91	1,3*	1,03	Ausente
Tratamento	1,39*	Ausente	1,6	116*	1,18*	1,5	1,43*	Ausente
Pós-tratamento	1,08	Presente*	1,3*	123*	0,95	1,4*	0,90	Presente*
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>Ausente</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&gt;64 e &lt;116 mg/dL</b>	<b>&lt;1,01 x LSN</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&lt;1,25 x LSN</b>	<b>Ausente</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: "<" menor que; ">" maior que; "x LSN" vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

**Tabela 20** - Resultados dos parâmetros laboratoriais que sofreram alteração nas etapas Tratamento e Pós-tratamento nos integrantes do Subgrupo EA++. Valores das etapas Pré-estudo, Tratamento e Pós-tratamento, adotando como referência WHO-TGS.

Indivíduo	Parâmetros alterados por indivíduo						
	1A.13				1A.14		
	Magnésio (mEq/L)	Glicemia (mg/dL)	Proteinúria	Hematúria	Amilase (x LSN)	Magnésio (mEq/L)	Hematúria
Pré-estudo	1,3*	96	Ausente	Ausente	1,1*	1,5	Ausente
Tratamento	1,6	124*	Presente*	Presente*	1,2*	1,4*	Presente*
Pós-tratamento	1,4*	96	Ausente	Ausente	0,9	1,8	Presente*
<b>Valores de referência WHO-TGS</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>&gt;64 e &lt;116 mg/dL</b>	<b>Ausente</b>	<b>Ausente</b>	<b>&lt;1,1 x LSN</b>	<b>&gt;1,4 mEq/L</b>	<b>Ausente</b>

Fonte: INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a.

Notas: “<” menor que; “>” maior que; “x LSN” vezes o valor do limite superior de normalidade informado pelo laboratório de acordo com a técnica utilizada; \* resultados indicativos de toxicidade segundo WHO-TGS.

Os participantes 1A.1, 1A.3, 1A.4 e 1A.14 apresentaram valores de amilase na etapa Pré-estudo considerados desfavoráveis de acordo com WHO-TGS. Apesar disso, optou-se por selecioná-los para participação do estudo, por se tratar de um resultado limítrofe. Ao participarem da etapa Tratamento, observou-se uma elevação importante na concentração dessa enzima, reforçando a decisão de sua inclusão no estudo. Ao seguirem para a etapa Pós-tratamento, os valores continuaram aumentando para os 3 primeiros, enquanto no indivíduo 1A.14 observou-se redução a níveis favoráveis, corroborando a importância de acompanhamento desses indivíduos e de avaliação da causalidade desse EA observado.

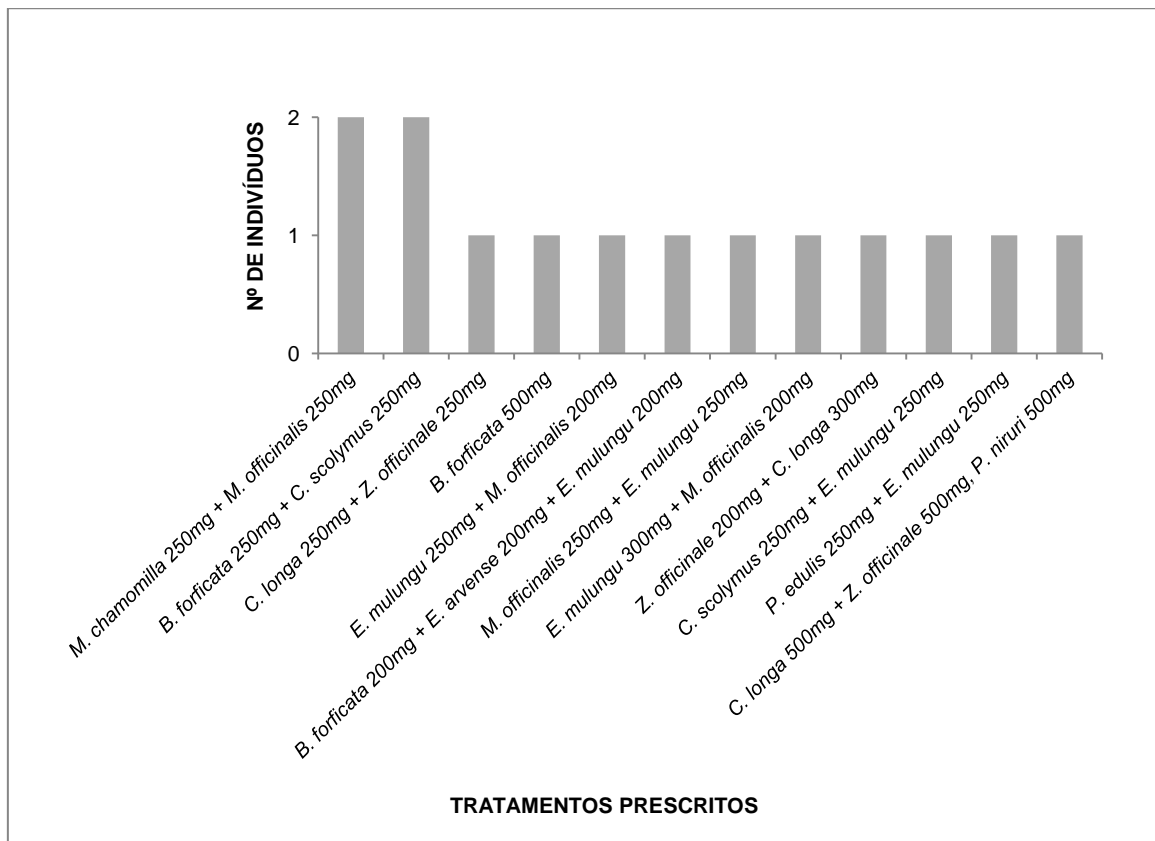
De maneira semelhante, os participantes 1A.8, 1A.10, 1A.11 e 1A.13 foram selecionados, apesar de apresentarem resultados desfavoráveis para concentração de magnésio na etapa Pré-estudo. Para o indivíduo 1A.8, que apresentou um valor limítrofe na seleção, observou-se uma redução desse valor com a introdução das drogas vegetais investigadas, e uma elevação a uma concentração favorável com a sua interrupção.

Contraditoriamente, em 1A.10, 1A.11 e 1A.13 observou-se que o uso das drogas vegetais prescritas elevou a concentração de magnésio a níveis considerados favoráveis, ao passo que a interrupção do seu uso levou ao retorno à valores desfavoráveis, porém superiores aos observados no Pré-estudo. Diante de comportamentos tão distintos, decidiu-se pelo acompanhamento desses indivíduos e determinação da causalidade desses EA.

O Quadro 11 apresenta as drogas vegetais prescritas para os 14 integrantes do Subgrupo EA++, com suas respectivas posologias. Considerando-se as espécies vegetais prescritas e suas respectivas dosagens, observou-se que os 14 indivíduos do Subgrupo EA++ fizeram uso de 12 tratamentos diferentes. Sua distribuição pode ser observada na Figura 10. Com relação à posologia, apenas 1 participante fez uso de 1 cápsula 3 vezes ao dia. Os demais 13 indivíduos utilizaram 1 cápsula 2 vezes ao dia.

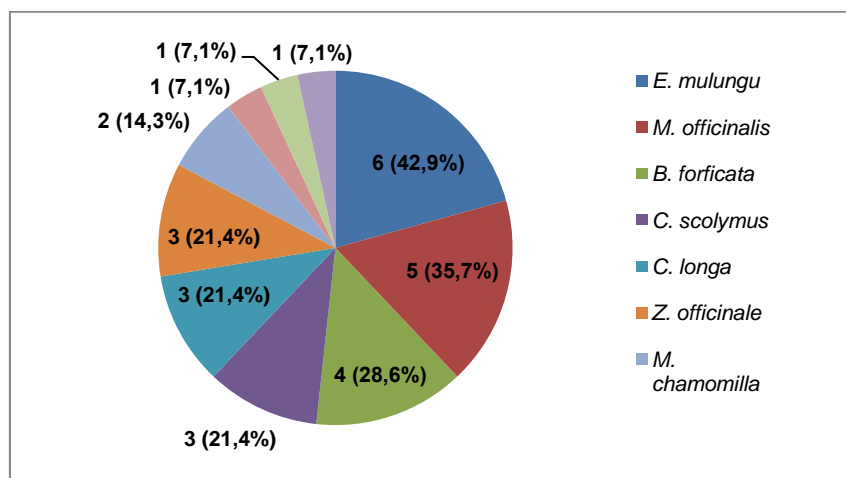
**Quadro 11** - Drogas vegetais e posologias prescritas aos integrantes do Subgrupo EA++.

<b>Indivíduo</b>	<b>Droga vegetal prescrita</b>	<b>Posologia</b>
1A.1	<i>Curcuma longa</i> 250 mg + <i>Zingiber officinale</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.2	<i>Bauhinia forficata</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.3	<i>Erythrina mulungu</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.4	<i>Matricaria chamomilla</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.5	<i>Matricaria chamomilla</i> 250 mg + <i>Melissa officinalis</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.6	<i>Bauhinia forficata</i> 200 mg + <i>Equisetum arvense</i> 200 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 200 mg	1 cápsula 3 vezes ao dia
1A.7	<i>Melissa officinalis</i> 250 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.8	<i>Erythrina mulungu</i> 300 mg + <i>Melissa officinalis</i> 200 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.9	<i>Zingiber officinale</i> 200 mg + <i>Curcuma longa</i> 300 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.10	<i>Bauhinia forficata</i> 250 mg + <i>Cynara scolymus</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.11	<i>Cynara scolymus</i> 250 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.12	<i>Bauhinia forficata</i> 250 mg + <i>Cynara scolymus</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.13	<i>Passiflora edulis</i> 250 mg + <i>Erythrina mulungu</i> 250 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
1A.14	<i>Curcuma longa</i> 500 mg + <i>Zingiber officinale</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia
	<i>Phyllanthus niruri</i> 500 mg	1 cápsula 2 vezes ao dia



**Figura 10** – Tratamentos prescritos aos integrantes do Subgrupo EA++, e os respectivos números de indivíduos.

Os 14 integrantes do Subgrupo EA++ fizeram uso de 10 espécies vegetais diferentes. A Figura 11 apresenta o número de indivíduos, com as respectivas porcentagens, que fizeram uso de cada espécie vegetal prescrita aos participantes desse Subgrupo.



**Figura 11** – Espécies vegetais prescritas aos integrantes do Subgrupo EA++, com os números de indivíduos (e porcentagens) que fizeram uso de cada espécie.

Observou-se que, das 12 espécies vegetais empregadas no estudo, *M. ilicifolia* e *M. glomerata* não foram prescritas aos indivíduos que compuseram esse Subgrupo. *E. mulungu* foi utilizada pelo maior número de participantes (n=6; 42,9%), seguida por *M. officinalis* (n=5; 35,7%) e *B. forficata* (n=4; 28,6%). Já *E. arvense*, *P. edulis* e *P. niruri* foram usadas por apenas 1 indivíduo (7,1%).

Dentre as espécies utilizadas pelo Subgrupo EA++, *C. scolymus*, *Z. officinale*, *E. arvense*, *P. edulis*, *M. officinalis*, *M. chamomilla* são isentas de prescrição médica para utilização oral, na forma de cápsulas, sendo que as duas últimas são consideradas produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, que são isentos de prescrição médica, por serem indicados para alegações terapêuticas de baixa gravidade (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2016a). *E. mulungu*, *C. longa* e *P. niruri* são isentas de prescrição apenas para uso na forma de chá (BRASIL, 2010a; CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2015).

#### 4.3.3 Alterações laboratoriais detectadas

##### 4.3.3.1 Elevação na concentração sérica de amilase (Hiperamilasemia)

A amilase é uma enzima que atua na digestão dos carboidratos complexos, envolvida na quebra do amido e na liberação de glicose para a corrente sanguínea (SARAVANAN & PARIMELAZHAGAN, 2014). Está presente na circulação sanguínea na forma de duas isoenzimas, em quantidades iguais, de origem pancreática e não-pancreática, essa última produzida majoritariamente pelas glândulas salivares (LOGIE et al., 2015).

Dosagens séricas de amilase apresentam alta sensibilidade, porém são pouco específicas, uma vez que a hiperamilasemia pode ser observada em diversas situações, como insuficiência renal, gravidez, parotidite, pancreatite aguda, tumor ovariano (GUIMARÃES-FILHO et al., 2009; LOGIE et al., 2015; SRIVASTAVA et al., 2005).

De acordo com WHO-TGS, concentrações séricas de amilase de 1,1 - 1,5 x LSN correspondem a um EA de grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a), e foram observadas em 9 indivíduos durante a etapa Tratamento.

Níveis de amilase superiores a 10 vezes o limite máximo de normalidade são indicativos de pancreatite (SRIVASTAVA et al., 2005). Para outros autores, um aumento

de 5 vezes o valor normal já é suficiente para que haja tal suspeita (BURDEN et al., 2013).

Em pacientes com doença renal em estágio final, que não apresentam pancreatite aguda, elevações de amilase de até 3 vezes o LSN são observadas (SANGHANI; SOUNDARARAJAN; GOLPER, 2018). Por outro lado, elevações modestas na concentração de amilase sérica podem estar relacionadas à obstrução do intestino delgado, cetoacidose diabética, e uso de opióides (SRIVASTAVA et al., 2005).

Há casos descritos na literatura de hiperamilasemia relacionada ao consumo de medicamentos como o paracetamol, maleato de enalapril, hidroclorotiazida (FERREIRA et al., 2009; SCHMIDT & DALHOFF, 2004). Os medicamentos utilizados pelos participantes concomitantemente à droga vegetal estão descritos no Item 4.4. A causalidade das alterações laboratoriais observadas foi avaliada considerando o uso desses medicamentos.

Com relação à plantas medicinais, estudo de toxicidade pré-clínica para o desenvolvimento de um fitoterápico contendo *Chiococca alba* (L.) Hitchc. demonstrou aumento significativo nas concentrações séricas de amilase no grupo tratado em comparação ao controle. Comumente conhecida como cipó-cruz, trata-se de uma espécie constituída por glicosídeos cardiotônicos, saponinas, taninos, flavonoides e alcaloides (RODRIGUES et al., 2006). Tratando-se mais especificamente das drogas vegetais empregadas no presente estudo, um relato de caso evidenciou a ocorrência de pancreatite recorrente relacionada ao uso de infusões de *E. arvense*, sem no entanto apresentar os valores de amilase sérica (GAVILÁN et al., 2017).

Dentre os nove indivíduos que apresentaram elevação na concentração de amilase na etapa Tratamento, um abandonou o estudo, quatro retornaram (1B.3, 1B.4, 1B.5 e 1A.14) e outros quatro não retornaram (1A.1, 1A.3, 1A.4, 1A.5) aos limites de normalidade com a suspensão das drogas vegetais sob investigação. A causalidade desses produtos em provocar tal EA foi avaliada no item 4.4.

#### 4.3.3.2 Diminuição na concentração sérica de magnésio (Hipomagnesemia)

De acordo com o WHO-TGS, hipomagnesemia de grau 1 de toxicidade é aquela correspondente à concentração sérica de magnésio entre 1,4-1,2 mEq/L (Quadro 8). No presente estudo, foi observada em 8 participantes (1B.7, 1B.8, 1A.2, 1A.5, 1A.6, 1A.8, 1A.14, Ab.1) na etapa Tratamento e em 5 (1A.2, 1A.5, 1A.10, 1A.11, 1A.13) na etapa

Pós-tratamento (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). A hipomagnesemia de grau 2 de toxicidade (concentração sérica entre 1,1-0,9 mEq/L) foi detectada em um indivíduo (1A.3) nessa última etapa (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a).

Além da deficiência de magnésio na alimentação, há dois mecanismos principais para ocorrência de hipomagnesemia: perda gastrointestinal e renal. Essa perda pode se dar devido à diarreia, pancreatite aguda, uso prolongado de inibidores da bomba de prótons, associados ou não a diuréticos, uso de diuréticos de alça e tiazídicos e de alguns tipos de antibióticos (aminoglicosídeos) (YU, 2018).

A hipomagnesemia geralmente pode vir associada à hipocalemia e hipocalcemia (YU, 2018), o que não ocorreu em nenhum dos participantes. Pode ser observada na pancreatite aguda (RYZEN & RUDE, 1990), quadro em que a concentração de amilase atinge níveis superiores a 5 vezes o LSN (BURDEN et al., 2013). A ocorrência simultânea de ambas alterações laboratoriais não foi observada em nenhum participante.

Dentre os 8 indivíduos (1B.7, 1B.8, 1A.2, 1A.5, 1A.6, 1A.8, 1A.14, Ab.1) que apresentaram hipomagnesemia na etapa Tratamento, um (Ab.1) abandonou o estudo, não permitindo avaliação dos resultados no Pós-tratamento. Dos sete participantes restantes, dois deles (1A.2, 1A.5) continuaram apresentando esse mesmo resultado na etapa Pós-Tratamento, enquanto cinco (1B.7, 1B.8, 1A.6, 1A.8, 1A.14) retornaram às concentrações desejáveis de magnésio. A relação de causalidade entre as drogas vegetais prescritas e a hipomagnesemia observada nesses sete indivíduos foi avaliada no item 4.4.

#### 4.3.3.3 Hematúria

A hematúria considerada de grau 1 de toxicidade pelo WHO-TGS é a microscópica (Quadro 8), que se refere ao sangue detectável através da análise do sedimento da urina por microscopia (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Para seu diagnóstico, devem estar presentes no sedimento da urina dois ou mais eritrócitos por campo microscópico em lente de grande aumento, embora algumas publicações considerem a hematúria como patológica na presença de mais de três eritrócitos/campo (ABREU; REQUIÃO-MOURA; SESSO, 2007; MILHEIRO & PRISCO, 1999).

A hematúria microscópica pode ser classificada como persistente ou transitória, sendo a última considerada um achado comum em adultos (FROOM; RIBAK; BENBASSAT, 1984; LOO et al., 2013). Estima-se que cerca de 2/3 das pessoas com hematúria em um exame não repetirão esse resultado posteriormente (FROOM; RIBAK; BENBASSAT, 1984). Um estudo de coorte prospectivo demonstrou que dentre os indivíduos com hematúria microscópica, cerca de um terço era do tipo transitória (LOO et al., 2013).

No presente estudo, a detecção de hematúria foi realizada por sedimentoscopia, considerada padrão ouro para esse tipo de exame (ABREU; REQUIÃO-MOURA; SESSO, 2007). Na etapa Tratamento, observou-se que cinco participantes (1B.2, 1B.6, 1A.7, 1A.13, 1A.14) apresentaram hematúria microscópica. Ao refazer os exames na etapa Pós-tratamento, em três desses indivíduos (1B.2, 1B.6, 1A.13) esse resultado não se repetiu, correspondendo a um quadro de hematúria transitória. No entanto, 1A.7 e 1A.14 continuaram apresentando esse EA na última etapa, caracterizando-se portanto como hematúria persistente. A causalidade entre essa alteração e as drogas vegetais utilizadas por esses participantes foi avaliada através do Algoritmo de Naranjo (item 4.4).

Em adultos, as taxas de hematúria microscópica persistente variam de 4% a 13%. Entre jovens que realizaram exames de urina quando tinham de 18 a 33 anos de idade, houve uma prevalência de 39%, mas, em apenas 16%, a hematúria persistiu em exames subseqüentes (FROOM; RIBAK; BENBASSAT, 1984). Em análises semanais de urina durante três meses, foi detectado hematúria persistente em 10% de indivíduos com mais de 50 anos. Nessa faixa etária, o achado de hematúria transitória, entretanto, não pode ser desprezado pelo risco de neoplasia incipiente no trato urinário (ABREU; REQUIÃO-MOURA; SESSO, 2007).

Outros três indivíduos (1A.8, 1A.9, 1A.12) com hematúria microscópica na etapa Pós-tratamento apresentaram esse resultado pela primeira vez, e como o delineamento experimental não prevê a realização de exames após o final dessa etapa, não podemos classificar o tipo de hematúria apresentada por esses voluntários. São participantes do sexo feminino, dentre as quais duas afirmaram não menstruar.

#### 4.3.3.4 Elevação na concentração sérica de TGO (AST) e de TGP (ALT)

As aminotransferases séricas TGO (AST) e TGP (ALT), a fosfatase alcalina e a bilirrubina são marcadores bioquímicos de dano hepático. A elevação de seus níveis

séricos ocorrem na presença de dano aos hepatócitos, e pode ser provocada por diversos fatores (FRIEDMAN, 2018a). De acordo com WHO-TGS, valores de TGO (AST) e de TGP (ALT) entre 1,25 e 2,50 x LSN correspondem a um EA de grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a).

A sensibilidade e especificidade das aminotransferases séricas, principalmente TGP, para detectar doenças hepáticas dependem dos valores de “*cutoff*” selecionados, determinando se os resultados são anormais ou não. Para a TGP (ALT), esses valores variam de 19-25 UI/L e de 29-33 UI/L para indivíduos do sexo feminino e masculino, respectivamente (FRIEDMAN, 2018a).

A elevação máxima de TGO e TGP observada na etapa Tratamento foi de 1,62 x LSN e 1,68 x LSN, respectivamente. De acordo com a literatura, elevações inferiores a 15 x LSN caracterizam uma elevação de leve a moderada, que pode ser observada em uso de medicamentos, plantas medicinais e toxinas hepatotóxicas, hepatite viral crônica (B, C e D), doença hepática alcoólica, infiltração por tumor maligno, dentre outras causas. Em indivíduos com elevações inferiores a 2 x LSN, a literatura sugere uma nova avaliação entre 3 e 6 meses, e que se prossiga à investigação das causas apenas se a elevação persistir. A avaliação da causa deve levar em consideração o histórico do paciente e os fatores de risco (FRIEDMAN, 2018a).

A hepatotoxicidade provocada por plantas medicinais e medicamentos é evidenciada quando se observa ausência da sua ocorrência previamente à sua ingestão, o desenvolvimento de manifestações clínicas ou alterações laboratoriais características de dano hepático após o início de seu uso, e melhora desse quadro após a interrupção do uso (LARSON, 2018c; LARSON, 2018b).

No presente estudo, cinco participantes apresentaram valores de concentração das transaminases característicos de grau 1 de toxicidade, segundo WHO-TGS, após o uso das drogas vegetais prescritas (etapa Tratamento). Os indivíduos 1B.5 e 1A.12 apresentaram elevação de TGO (AST); 1A.2 e 1A.9 de TGP (ALT); e 1A.8 de ambas. Dentre eles, os participantes 1B.5, 1A.8, 1A.9 e 1A.12 apresentaram melhora desse quadro com a suspensão do uso (etapa Pós-tratamento), caracterizando uma possível HILI. Por outro lado, o participante 1A.2 continuou apresentando elevação na concentração de TGP (ALT) na etapa Pós-tratamento, com o surgimento de alteração em TGO (AST) nessa etapa.

Diversas substâncias podem estar associadas à essa elevação das transaminases observada, tais como medicamentos, suplementos alimentares, plantas medicinais e álcool. Na literatura há relatos de dezenas de medicamentos relacionados à hepatotoxicidade nas formas aguda e crônica, dentre eles paracetamol, amoxicilina+clavulanato, ácido valpróico, metotrexato e temozolomida (BECKER et al., 2014; FRIEDMAN, 2018a; GRIECO et al., 2015; LARSON, 2018b; LARSON, 2018a).

Com relação às plantas medicinais implicadas nessas alterações, é possível citar aquelas utilizadas na MTC, na Ayurveda, Kava-Kava, espécies vegetais que contém alcaloides pirrolizidínicos, dentre inúmeras outras descritas na literatura (BUNCHORNTAVAKUL & REDDY, 2013; LARSON, 2018c; McRAE et al., 2002; TESCHKE & EICKHOFF, 2015).

A causalidade das drogas vegetais prescritas em provocar as alterações em TGP (ALT) e TGO (AST) observadas na etapa Tratamento foi avaliada no item 4.4, considerando todas as substâncias com potencial hepatotóxico consumidas por esses participantes, além dos fatores de risco associados.

#### 4.3.3.5 Elevação da concentração sérica de glicose (Hiperglicemia)

De acordo com WHO-TGS, valores de concentração de glicose de 116-160 mg/dL, em jejum, correspondem a EA de grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Os participantes 1A.10 e 1A.13 apresentaram esse EA na etapa Tratamento, com valores de glicemia de 116 mg/dL e 124 mg/dL, respectivamente. A causalidade desse EA em relação às drogas vegetais prescritas e os demais produtos utilizados por esses indivíduos foi avaliada no item 4.4

A hiperglicemia se trata de uma das manifestações da diabetes tipo 2, que é caracterizada pela elevação da glicemia devido à hidrólise do amido pela enzima  $\alpha$ -amilase pancreática e absorção da glicose pela  $\alpha$ -glucosidase (RANILLA et al., 2010). Valores de glicemia em jejum entre 100 e 125 mg/dL caracterizam uma hiperglicemia intermediária, enquanto valores iguais ou superiores a 126 mg/dL, associados a outras alterações, correspondem à diabetes mellitus (BRASIL, 2006a; McCULLOCH, 2018).

Dentre os indivíduos que apresentaram esse EA, para o 1A.10 essa foi a única alteração observada, que continuou sendo manifestada na etapa Pós-tratamento. Já o participante 1A.13, além da hiperglicemia, apresentou hematúria e proteinúria, sendo que

todos esses EA retornaram aos valores normais com a interrupção das drogas vegetais sob investigação. Ambos não relataram queixas de saúde ou sintomas pré-existentes relacionados à diabetes na entrevista inicial.

#### 4.3.3.6 Alterações na concentração sérica de cálcio corrigido pela albumina (Hipocalcemia e Hipercalcemia)

De acordo com o WHO-TGS, são consideradas EA de grau 1 de toxicidade concentrações de cálcio corrigida pela albumina de 8,4 - 7,8 mg/dL (hipocalcemia) ou de 10,6 - 11,5 mg/dL (hipercalcemia) (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a).

A concentração sérica do cálcio corrigida pela albumina é empregada devido ao fato do cálcio sérico estar ligado às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, e níveis alterados dessa proteína tornam o resultado do exame que avalia a concentração de cálcio não condizente com a sua concentração fisiológica, que inclui o cálcio na sua forma livre (ionizada) (YU & STUBBS, 2018; GOLTZMAN, 2018a).

Durante a etapa Tratamento, EA de grau 1 de toxicidade para hipocalcemia foi observado nos participantes 1B.1 e 1A.3, ambos retornando aos valores normais após a interrupção do uso das drogas vegetais sob investigação. Concentrações séricas de cálcio reduzidas são comumente provocadas por desordens do hormônio paratireoidiano, como no hipoparatireoidismo, que pode ser provocado pela destruição (autoimune ou cirúrgica) ou desenvolvimento anormal das glândulas paratireoides. Há casos relacionados também ao hiperparatireoidismo, que ocorre quando há resistência ou deficiência da vitamina D, doença renal crônica, hiperfosfatemia, metástases osteoblásticas, pancreatite aguda ou sepse. Outras causas são alterações no pH sanguíneo, procedimentos cirúrgicos (durante ou no pós-operatório), e desordens do metabolismo do magnésio resultando em concentrações inferiores a 0,8 mEq/L (GOLTZMAN, 2018b).

Os medicamentos e substâncias causadoras de hipocalcemia descritos na literatura são aqueles que promovem a quelação do cálcio (citrato, lactato, foscarnet, ácido etilenodiamino tetra-acético sódico - EDTA sódico), os inibidores da reabsorção óssea (bifosfonatos, calcitonina, denosumab), cinacalcete, fenitoína, alguns quimioterápicos (cisplatina, 5-fluorouracil + folinato de cálcio) e o envenenamento por fluoreto. Além desses, os agentes de contraste para uso diagnóstico em exames de

ressonância magnética gadodiamida e gadoversetamida podem interferir nos ensaios colorimétricos empregados para determinar a concentração sérica do cálcio, técnica empregada no presente estudo (GOLTZMAN, 2018a; GOLTZMAN, 2018b).

Elevação na concentração de cálcio também foi observada durante a etapa Tratamento, com o indivíduo 1A.6 apresentando grau 1 de toxicidade para esse EA, correspondente a 10,8 mg/dL de cálcio corrigido pela albumina. A hipercalcemia é considerada um problema clínico comum, que ocorre devido a entrada de cálcio na circulação exceder sua excreção urinária, ou por deposição óssea. Isso pode se dar quando há reabsorção óssea acelerada, absorção gastrointestinal excessiva, ou diminuição da excreção renal do cálcio. Em algumas desordens, mais de um mecanismo pode estar envolvido, tais como no hiperparatireoidismo primário, em que há aumento da reabsorção óssea, da síntese renal de calcitriol e da absorção intestinal do cálcio (SHANE, 2018b).

Dentre as causas de hipercalcemia, mais de 90% estão relacionadas a doenças malignas ou hiperparatireoidismo primário. Em ambos, hipercalcemia crônica é observada, sendo que no primeiro caso são encontradas concentrações de cálcio superiores a 13 mg/dL, enquanto no segundo inferiores a 11 mg/dL (SHANE, 2018a). Tal fato não foi observado no indivíduo 1A.6, que apresentou o retorno aos valores normais após a suspensão do uso da droga vegetal sob investigação.

Existem outras causas menos comuns de hipercalcemia, destacando-se a hipervitaminose D e A e o uso de estrógenos e antiestrogênios em pacientes oncológicos (HAMMOUD; EL HADDAD; ABDALLAH, 2014; SHANE, 2018b; VALENTIN-OPRAN et al., 1985).

A causalidade das alterações observadas na concentração do cálcio corrigida pela albumina, em relação às drogas vegetais sob investigação, foi avaliada no item 4.4, considerando os medicamentos, plantas medicinais e suplementos utilizados concomitantemente por esses participantes.

#### 4.3.3.7 Elevação na concentração sérica de Gama-GT (GGT)

A enzima gama-glutamil transferase (GGT) está presente nos hepatócitos, nas células biliares epiteliais e em diversos tecidos, como rins, pâncreas, vesícula seminal, baço, coração e cérebro, desempenhando a função de transportar aminoácidos

(FRIEDMAN, 2018a). Em indivíduos saudáveis de ambos os sexos, GGT é encontrada em concentrações séricas que variam de 0 a 30 UI/L (FRIEDMAN, 2018b).

De acordo com WHO-TGS, valores entre 1,25 e 2,50 vezes o LSN correspondem a grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Tal elevação foi observada durante a etapa Tratamento apenas no participante 1A.8, que também apresentou elevação nas concentrações séricas de TGO e TGP. Com a suspensão do uso da droga vegetal sob investigação, as concentrações das três enzimas retornaram aos valores normais.

A enzima GGT é sensível à detecção de distúrbios hepatobiliares, mas sua utilidade é limitada pela falta de especificidade, uma vez que níveis elevados de GGT tem sido relatados em uma ampla diversidade de condições clínicas, dentre elas pancreatite, insuficiência renal, diabetes e alcoolismo (FRIEDMAN, 2018a).

A avaliação da concentração sérica de GGT deve ser empregada para conferir especificidade hepática às concentrações séricas de fosfatase alcalina elevadas, e para identificar indivíduos com consumo abusivo de álcool, em que são observadas elevações isoladas de GGT sérica, ou então desproporcionais em relação à elevação de fosfatase alcalina e de ALT (FRIEDMAN, 2018b).

Alguns medicamentos estão relacionados à elevação sérica de GGT, tais como fenitoína e os barbitúricos (ROSALKI; TARLOW; RAU, 1971), além da ingestão de elevadas quantidades de álcool (LAMY et al., 1974).

A causalidade da elevação de GGT em relação às drogas vegetais sob investigação foi avaliada no item 4.4, considerando todos os medicamentos, plantas medicinais e suplementos utilizados concomitantemente por esse indivíduo, além do consumo de bebidas alcoólicas.

#### 4.3.3.8 Diminuição da contagem de plaquetas (Trombocitopenia)

Trombocitopenia se caracteriza como a contagem de plaquetas abaixo do limite inferior de normalidade, que para adultos é de 150.000/ $\mu$ L. Pode ser subdividida em leve (contagem de plaquetas de 100.000 – 150.000/ $\mu$ L), moderada (50.000 – 99.000/ $\mu$ L) e severa (<50.000/ $\mu$ L) (WILLIAMSON et al., 2013). De acordo com o WHO-TGS, considera-se EA contagens de plaquetas inferiores a 99.000/ $\mu$ L (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a)

Na etapa Tratamento, foi observado que o participante 1A.3 apresentou contagem de plaquetas igual a 95.000/ $\mu$ L, caracterizando uma trombocitopenia moderada, e um EA de grau 1 de toxicidade de acordo com WHO-TGS. Esse mesmo indivíduo apresentou ainda hipocalcemia corrigida pela albumina e hiperamilasemia, sendo que apenas a última alteração não retornou aos valores de referência após a suspensão da droga vegetal sob investigação.

As causas de trombocitopenia dependem das condições clínicas do paciente, e estão relacionadas a trombocitopenia imune primária (também chamada de púrpura trombocitopênica idiopática); trombocitopenia induzida por medicamentos, plantas medicinais, alimentos e bebidas; infecções virais e bacterianas; deficiência nutricional e ingestão de álcool dentre outras (GEORGE & ARNOLD, 2018). O consumo de álcool está relacionado à trombocitopenia pela toxicidade direta à medula óssea, deficiências nutricionais ou esplenomegalia associada à doença hepática alcoólica (GEORGE & ARNOLD, 2018).

Com relação à trombocitopenia imune induzida por medicamentos (*Drug-induced immune thrombocytopenia* – DITP), o mecanismo envolvido é a destruição das plaquetas mediada por anticorpos, que leva a uma trombocitopenia isolada, sem anemia ou leucopenia, com uma contagem de plaquetas  $<20.000/\mu$ L. A mesma se desenvolve dentro de duas semanas de exposição ao medicamento, sendo que um medicamento utilizado continuamente há vários meses raramente está associado à DITP. Essa alteração tipicamente se resolve entre 7 a 8 dias após a descontinuação do medicamento, podendo se estender nos pacientes com metabolismo reduzido provocado por insuficiência hepática ou renal (ARNOLD & CUKER, 2019).

Vários medicamentos estão relacionados à ocorrência de DITP, sendo os mais comuns a quinina, quinidina, sulfametoxazol-trimetoprima, vancomicina, penicilina, rifampicina, carbamazepina, ceftriaxona, ibuprofeno, mirtazapina, oxaliplatina (ARNOLD et al., 2013). Plantas medicinais, suplementos alimentares, alimentos e bebidas também estão relacionados à ocorrência de DITP. Há relatos de casos envolvendo bebidas contendo quinina (água tônica, por exemplo), alimentos (sementes de gergelim, nozes), preparações da MTC (ACHERBERGH et al., 2012; ARNOLD et al., 1998; AZUNO et al., 1999; GEORGE & ARNOLD, 2018; OHMORI et al., 2004).

Há ainda a trombocitopenia não imune induzida por medicamentos, que é aquela causada pela supressão da medula óssea devido ao uso de quimioterápicos e de certos

antimicrobianos, como linezolida, daptomicina e valaciclovir, e a trombocitopenia induzida por heparina (ARNOLD & CUKER, 2019).

No presente estudo, a contagem de plaquetas observada no indivíduo com trombocitopenia foi superior àquela característica de DITP. Apesar disso, o consumo de álcool, bem como os medicamentos, suplementos e plantas medicinais utilizados por esse participante na etapa Tratamento foram avaliados quanto à causalidade desse EA, considerando inclusive a relação temporal entre a exposição e a alteração observada.

#### 4.3.3.9 Elevação do tempo de protrombina (TP)

O tempo de protrombina (TP) é um exame que demonstra a capacidade de coagulação sanguínea, através da medida do tempo necessário para uma amostra de plasma coagular na presença de fator tecidual (ZEHNDER, 2018). O TP, assim como a concentração sérica de albumina e bilirrubina, pode ser utilizado como um marcador da função hepatocelular, uma vez que o fígado é responsável pela síntese de 11 fatores de coagulação (FRIEDMAN, 2018a; FRIEDMAN, 2018c).

Apesar disso, o prolongamento do TP não é específico para doenças hepáticas, uma vez que pode resultar de diversas condições congênitas ou adquiridas, tais como o consumo dos fatores de coagulação (em casos de sangramento gastrointestinal, por exemplo); utilização de certos medicamentos, como varfarina e heparina, e de plantas medicinais, dentre elas o açafraão (FERRO, 2008; FRIEDMAN, 2018c; SAAD et al., 2009).

Com a exclusão dessas condições, o prolongamento do TP reflete as seguintes desordens: (a) deficiência de vitamina K, que pode ser provocada pela ingestão inadequada, icterícia prolongada, má absorção intestinal, ou uso de antimicrobianos que alteram a flora intestinal; (b) sub-utilização da vitamina K devido à doença hepática parenquimal avançada (FRIEDMAN, 2018c).

De acordo com WHO-TGS, valores de TP entre 1,01 e 1,25 vez o LSN são considerados EA de grau 1 de toxicidade, sendo que os valores de referência para TP empregados nesse estudo foram de 11,0 - 15,0 s, para ambos os sexos (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Elevações de TP superiores a 5 segundos em relação ao controle indicam uma progressão fulminante em pacientes com hepatite viral aguda, tóxica, ou alcoólica (HOOFNAGLE et al., 1995).

Apenas o participante 1A.11 apresentou elevação de TP (1,18 x LSN) na etapa Tratamento, não sendo observada para o mesmo nenhuma outra alteração laboratorial. Com a suspensão do uso da droga vegetal sob investigação, o TP retornou ao valor de referência. A causalidade desse EA em relação à droga vegetal sob investigação, medicamentos, suplementos e plantas medicinais utilizados pelo indivíduo na etapa Tratamento foi avaliada no item 4.4.

#### 4.3.3.10 Elevação da concentração sérica de uréia

A concentração de uréia no sangue é empregada na avaliação de distúrbios renais. No entanto, sua utilidade é menor se comparada à creatinina sérica, uma vez que sua elevação pode também estar relacionada ao aumento de sua produção ou da reabsorção tubular. Dessa maneira, a taxa de produção de uréia não é constante, aumentando em dietas hiper-protéicas ou com o uso de glicocorticóides, e diminuindo nos casos de dietas pobres em proteínas ou doenças hepáticas, por exemplo (INKER & PERRONE, 2018).

De acordo com WHO-TGS, concentrações séricas de uréia entre 1,25 e 2,5 vezes o LSN correspondem a EA de grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Tal alteração foi observada no participante Ab.2 na etapa Tratamento. O mesmo abandonou o estudo durante a etapa Pós-tratamento, e por esse motivo não foi possível avaliar a continuidade da sua ocorrência após a interrupção do uso das drogas vegetais prescritas. Devido ao desconhecimento dessa informação, não foi possível avaliar a causalidade desse EA.

#### 4.3.3.11 Proteinúria

Proteinúria é definida como a excreção urinária de uma quantidade superior a 150 mg de proteína/dia. Taxas dessa magnitude, que persistem após a repetição do exame, devem ser avaliadas quanto à sua causa, pois frequentemente estão relacionadas ao aumento da permeabilidade glomerular que permite a filtração de macromoléculas, como a albumina (ROVIN, 2018). Achados anormais como esse em uma urinalise de rotina, principalmente em pacientes assintomáticos, podem ser a primeira evidência de doença renal subjacente (WALD, 2018).

A análise da urina por meio de tira reagente, técnica adotada no presente estudo, detecta primariamente albumina, uma vez que é insensível a outras proteínas (ROVIN, 2018; WALD, 2018). Por esse motivo, resultados positivos refletem uma proteinúria

glomerular. Normalmente, o limite mínimo de detecção é de 10 a 20 mg/dL. Resultados falso positivos podem ocorrer após o uso de contraste radiográficos iodados, em amostras de urina com pH acima de 8,0 e quando são utilizados alguns anti-sépticos para limpeza da região genital antes da coleta da urina (ROVIN, 2018).

Proteinúria glomerular pode estar relacionada à síndrome nefrótica e a não nefrótica, sendo a primeira caracterizada por uma excreta de proteínas superior a 3500 mg/24 horas, e por hipoalbuminemia (geralmente inferior a 3,5 g/dL). (RADHAKRISHNAN, 2018). Já a proteinúria sem a síndrome nefrótica é aquela em que a perda de proteína na urina pode variar de centenas de mg/dia até a taxa nefrótica. Esses pacientes podem apresentar níveis variáveis de insuficiência renal, HA e hematuria. Há ainda os casos em que nenhuma dessas alterações é observada, caracterizando uma proteinúria glomerular isolada (RADHAKRISHNAN, 2018). Há ainda a proteinúria ortostática, bastante comum em adolescentes, porém uma desordem não usual em indivíduos com idade superior a 30 anos (ROVIN, 2018).

Os pacientes com proteinúria glomerular isolada, que são assintomáticos e não apresentam etiologia para a doença, devem ser avaliados quanto à possibilidade de ocorrência de proteinúria transitória, diagnosticada quando um novo teste qualitativo não apresenta o mesmo resultado positivo do anterior (RADHAKRISHNAN, 2018). A proteinúria transitória pode ocorrer devido à uma febre, prática de exercícios, e infecções sintomáticas do trato urinário. Quando quantificada, a excreção de proteínas nesses pacientes é geralmente inferior a 1 g/dia (ROVIN, 2018). Uma vez que a proteinúria seja caracterizada como transitória, não há necessidade de novas avaliações, e desconsidera-se a ocorrência de doença renal (RADHAKRISHNAN, 2018).

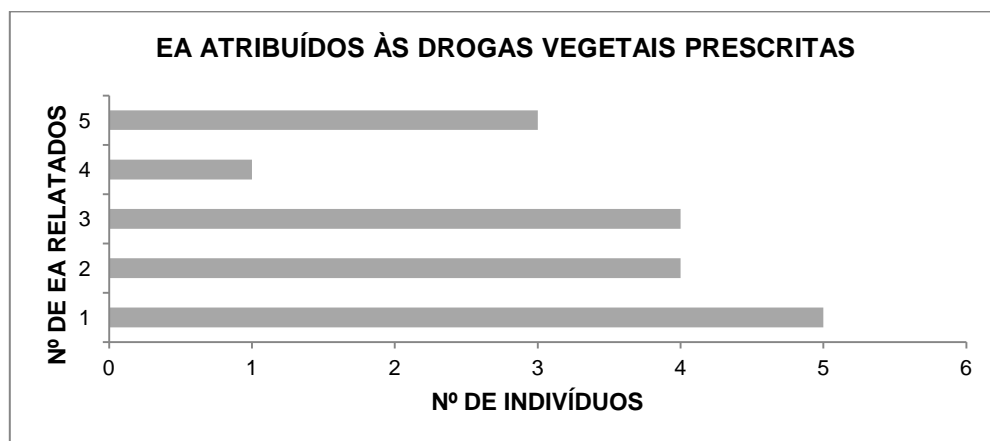
De acordo com WHO-TGS, a presença de proteína na urina em concentrações menores que 3 g/L correspondem a EA de grau 1 de toxicidade (INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK, 2003a). Tal alteração foi observada no participante 1A.13 na etapa Tratamento, que apresentou uma concentração de proteínas na urina igual a 63 mg/dL (0,63 g/L).

Esse indivíduo possuía à época 46 anos, e apresentou também EA de grau 1 de toxicidade para hematuria e hiperglicemia. Não foram observados valores anormais para concentração sérica de albumina e creatinina, bem como para a taxa de filtração glomerular. O pH da sua urina foi igual a 6,0, e o mesmo não relatou o uso de nenhuma das substâncias que poderiam produzir um resultado falso positivo. Com a interrupção do uso das drogas vegetais sob investigação, todas as 3 alterações retornaram aos seus

valores normais, caracterizando uma proteinúria transitória. Além disso, trata-se de uma participante do sexo feminino, que afirmou estar no final do período menstrual quando fez o exame de urina, o que pode ter interferido no resultado de hematúria observado. A causalidade das drogas vegetais e demais substâncias utilizadas pela participante em provocar a proteinúria observada foi avaliada no item 4.4.

#### 4.3.4 Descrição dos eventos adversos (EA) referidos pelos participantes

Os 42 participantes submetidos à etapa Tratamento fizeram o relato subjetivo dos EA vivenciados durante o uso das drogas vegetais prescritas, e observou-se que 23 indivíduos (54,8%) relataram a ocorrência de EA, dos quais 17 (73,9%) relacionaram esses eventos ao uso dos produtos sob investigação. Esses 17 participantes descreveram 44 EA, de 34 tipos diferentes. A maioria dos indivíduos (n=5) vivenciou apenas 1 EA. A relação entre o número de EA atribuídos às drogas vegetais sob investigação e o número de participantes está apresentada na Figura 12.



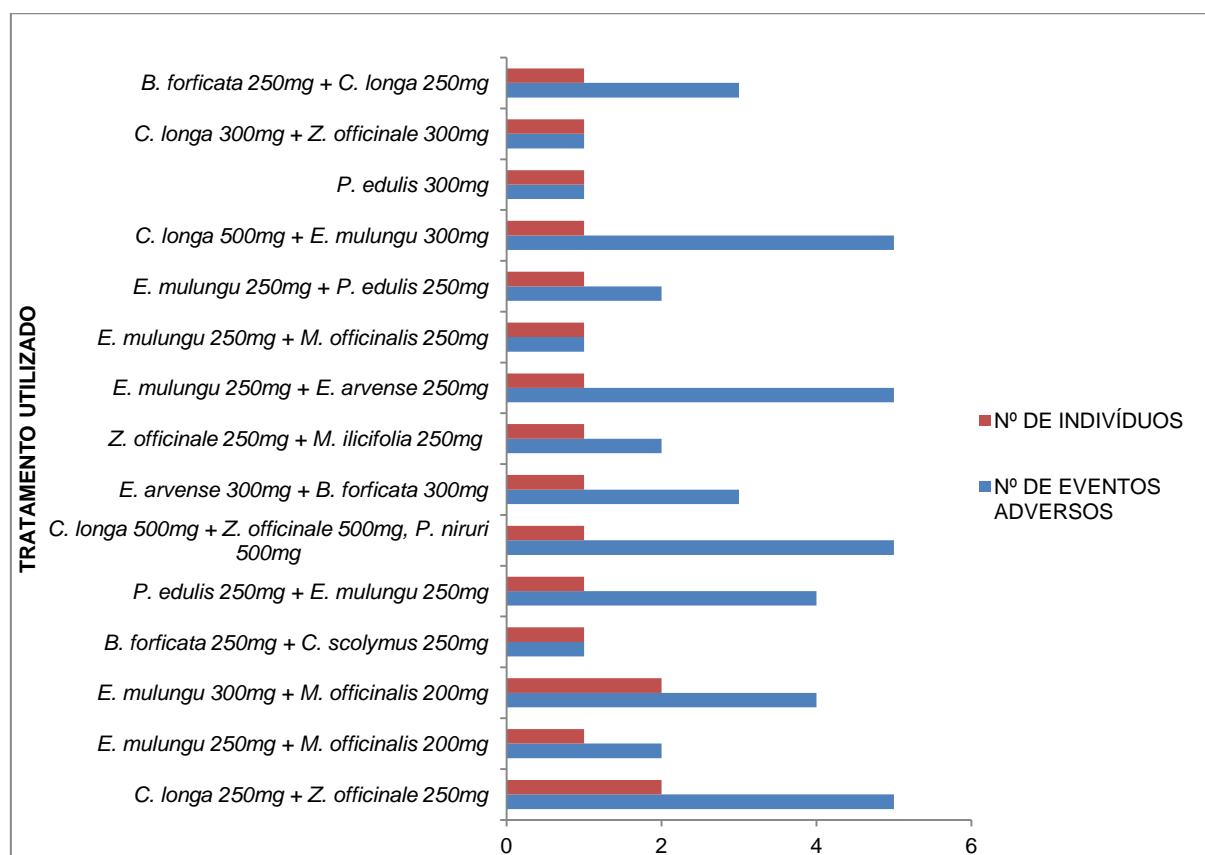
**Figura 12** - Número de EA atribuídos às drogas vegetais sob investigação e o respectivo número de indivíduos.

No Quadro 12, são apresentados os participantes que atribuíram esses EA ao tratamento, e as drogas vegetais utilizadas por eles. Os participantes que atribuíram esses EA às drogas vegetais prescritas fizeram uso de 10 espécies vegetais, das 12 empregadas no presente estudo. As exceções foram *M. chamomilla*, *M. glomerata*. A Figura 13 apresenta a relação dessas drogas vegetais prescritas, o número de EA atribuídos à elas, e a respectiva quantidade de indivíduos.

**Quadro 12** - Eventos adversos atribuídos, pelos participantes, ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivas drogas vegetais utilizadas.

Indivíduo	Evento adverso	Droga vegetal utilizada
1A.1	cefaléia	<i>C. longa</i> 250 mg + <i>Z. officinale</i> 250 mg
	dorsalgia	
1A.3	fraqueza muscular nos membros superiores	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg
	mialgia nos membros superiores	
1A.8	dispepsia (indigestão)	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg
1A.12	dor no abdômem superior	<i>B. forficata</i> 250 mg + <i>C. scolymus</i> 250 mg
1A.13	hipoestesia facial (dormência facial)	<i>P. edulis</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg
	edema periférico	
	sensação de calor	
	dispneia	
1A.14	dor no abdômem superior	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>Z. officinale</i> 500 mg, <i>P. niruri</i> 500 mg
	diarreia	
	dor na extremidade ao pisar*	
	artralgia e edema no joelho	
	dorsalgia	
1B.3	náuseas	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg
	cefaléia	
	ingurgitamento nos vasos da região temporal*	
1B.8	deficiência no raciocínio	<i>E. arvense</i> 300 mg + <i>B. forficata</i> 300 mg
	cefaléia	
	dor ocular	
2.5	ulceras aftosas	<i>Z. officinale</i> 250 mg + <i>M. ilicifolia</i> 250 mg
	dor no abdômem superior	
2.6	cefaléia	<i>Z. officinale</i> 250 mg + <i>C. longa</i> 250 mg
	hipertensão	
	vômito	
2.7	sonolência	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>E. arvense</i> 250 mg
	flatulência	
	depressão	
	náuseas	
	fadiga	
2.10	cefaléia	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 250 mg
2.11	poliúria	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>P. edulis</i> 250 mg
	sensação de expansão do corpo*	
2.12	dor renal	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>E. mulungu</i> 300 mg
	astenia (fraqueza)	
	mal-estar geral	
	glossodinia (dor sublingual)	
	tosse	
2.16	sonolência	<i>P. edulis</i> 300 mg
Ab.1	disgeusia (gosto amargo na boca)	<i>C. longa</i> 300 mg + <i>Z. officinale</i> 300 mg
Ab.3	artralgia	<i>B. forficata</i> 250 mg + <i>C. longa</i> 250 mg
	alteração da pigmentação em manchas pré-existentes na face*	
	dispepsia (indigestão)	

\*Descrição literal dos relatos dos participantes.



**Figura 13** - Drogas vegetais utilizadas, o número de EA atribuídos à elas, e a respectiva quantidade de indivíduos.

Na Tabela 21 estão descritos os 34 tipos distintos de EA relatados pelos participantes, com suas respectivas porcentagens de ocorrência.

**Tabela 21** - Eventos adversos atribuídos, pelos participantes, ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivos números de indivíduos e suas porcentagens.

Evento adverso relatado	Número de indivíduos (%)
Cefaléia	5 (11,4%)
Dor no abdômem superior	3 (6,8%)
Dispepsia / dorsalgia/ náuseas/ sonolência	2 para cada EA (4,5% para cada EA)
Alteração da pigmentação em manchas pré-existentes na face/ astenia/ artralgia/ artralgia e edema no joelho/ deficiência no raciocínio/ depressão/ diarreia/ disgeusia/ dispnéia/ dor na extremidade ao pisar/ dor ocular/ dor renal/ edema periférico/ fadiga/ flatulência/ fraqueza muscular nos membros superiores/ glossodinia/ hipertensão/ hipoestesia facial/ ingurgitamento nos vasos da região temporal/ mal-estar geral/ mialgia nos membros superiores/ poliúria/ sensação de calor/ sensação de expansão do corpo/ tosse/ úlceras aftosas/ vômito	1 para cada EA (2,3% para cada EA)

A cefaléia foi o EA mais frequente, acometendo 5 indivíduos, que fizeram uso das espécies *C. longa*, *Z. officinale*, *E. mulungu*, *M. officinalis*, *E. arvense* e *B. forficata*. Sintoma semelhante foi relatado pelos participantes de um ensaio clínico para avaliar a segurança de curcumina, que também vivenciaram diarreia, fezes amareladas e rash cutâneo (LAO et al., 2006).

Reações gastrointestinais são EA frequentemente observados em usuários de plantas medicinais. Foram relatados dor no abdômem superior por 3 participantes, que usaram *B. forficata*, *C. longa*, *C. scolymus*, *M. ilicifolia*, *P. niruri* e *Z. officinale*. Dispepsia e náuseas foram descritas por 2 indivíduos cada, os quais utilizaram (a) *B. forficata*, *C. longa*, *E. mulungu*, *M. officinalis* e (b) *E. arvense*, *E. mulungu* e *M. officinalis*.

Em ensaio clínico realizado com *Z. officinale*, os participantes relataram mal estar estomacal, gosto ruim na boca, em alguns casos desconfortáveis a ponto de levá-los a abandonar o tratamento (BARTELS et al., 2015). Em outro estudo, as reações gastrointestinais foram observadas em 45% dos indivíduos, levando a uma taxa de abandono devido a EA de 13,1% (ALPER; MALONE-MOSES; MANHEIMER, 2016).

Além dos participantes relacionados acima, outros 4 relataram a ocorrência de EA intensos provocados pelas drogas vegetais prescritas, que os levaram à interrupção do uso desses produtos. Por esse motivo, eles abandonaram o estudo e não concluíram a etapa Tratamento, conforme explicitado no item 3.6, Figura 1.

Os EA vivenciados por esses indivíduos e as respectivas drogas vegetais utilizadas por eles estão descritos no Quadro 13. Foram atribuídos números a esses indivíduos, respeitando o sigilo de suas identidades.

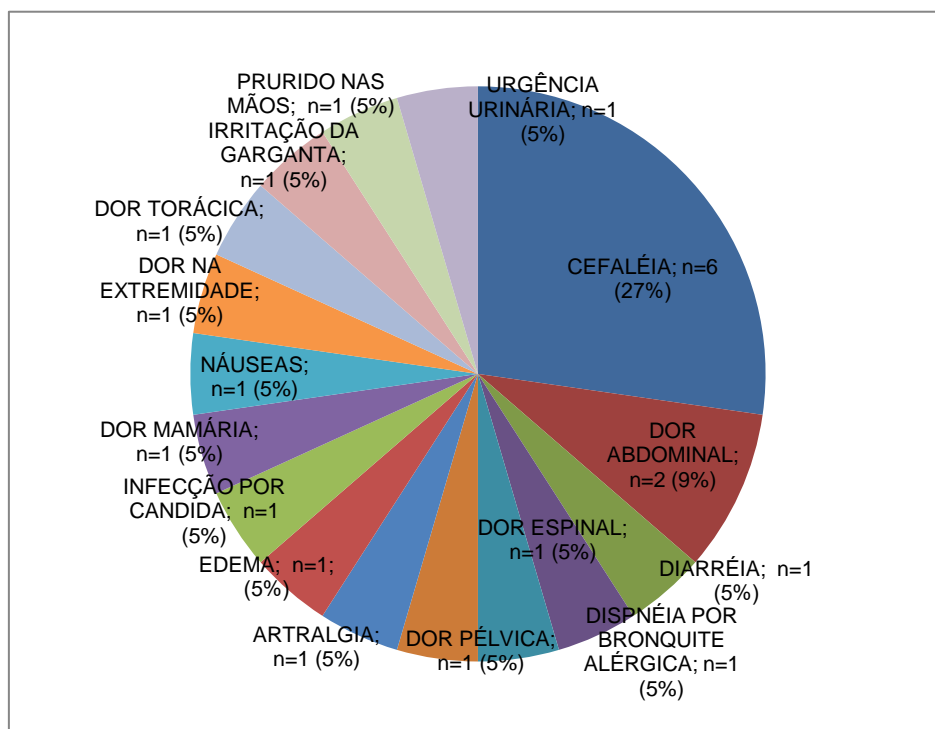
**Quadro 13** – Eventos adversos atribuídos, pelos participantes desistentes, ao uso das drogas vegetais prescritas e respectivas drogas vegetais utilizadas.

Indivíduo	Eventos adversos	Drogas vegetais utilizadas
1	Mal-estar geral	<i>C. longa</i> 300 mg + <i>Z. officinale</i> 300 mg
2	Dor no abdômem superior, dispepsia (indigestão), náuseas após a ingestão do medicamento	<i>P. niruri</i> 300 mg + <i>M. glomerata</i> 200 mg
3	Alucinação	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>M. ilicifolia</i> 500 mg
4	Aumento da intensidade e frequência de arritmia cardíaca pré-existente*	<i>C. longa</i> 300 mg + <i>Z. Officinale</i> 200 mg

\*Descrição literal dos relatos dos participantes.

Conforme descrito anteriormente, o uso de *Z. officinale* em um ensaio clínico provocou uma taxa de abandono de 13,1%, no grupo tratamento, devido a EA, enquanto no grupo placebo essa taxa foi de 4,6% (ALPER; MALONE-MOSES; MANHEIMER, 2016).

Com relação aos EA não atribuídos ao tratamento, os participantes descreveram 22 eventos, de 16 tipos diferentes. Os mais frequentes foram a cefaléia e a dor abdominal, referidos por 6 e 2 indivíduos, respectivamente, conforme Figura 14.



**Figura 14** - Eventos adversos referidos, pelos participantes, como não relacionados ao uso das drogas vegetais prescritas, e respectivos números de indivíduos e suas porcentagens.

#### 4.4 Causalidade dos eventos adversos (EA) observados

Os EA caracterizados pelas alterações laboratoriais indicativas de toxicidade, de acordo com WHO-TGS, foram avaliados quanto à causalidade em relação ao uso das drogas vegetais sob investigação. Neergheen-Bhujun (2013) defende que a não determinação da causalidade torna os relatos de reações adversas a plantas medicinais menos convincentes. Para tal, empregou-se o Algoritmo de Naranjo, considerado um método simples e de ampla aplicabilidade para avaliar a causalidade de EA em diversas situações clínicas, incluindo o uso de plantas medicinais (BARONE et al., 2001; BIANCHI et al., 2004; BILGI et al., 2010; BOULLATA, MCDONNELL, OLIVA, 2003; DEFRATES et al., 2005; LAMBERT & CORMIER, 2001; MIRODDI et al., 2012; NARANJO et al., 1981;

NECYK et al., 2015; RIVERA et al., 2012; SOBIERAJ & FREYER, 2010). Além disso, a aplicação do Algoritmo de Naranjo reforçou a abordagem individual representada pelo delineamento experimental adotado no presente estudo, uma vez que cada EA identificado, de cada participante, foi investigado individualmente.

Uma questão fundamental para se estabelecer a causalidade de um EA é a relação temporal entre a exposição ao agente sob investigação e o surgimento do EA (EDWARDS & ARONSON, 2000). Por esse motivo, adotou-se um desenho experimental do tipo antes/depois, permitindo a avaliação dos parâmetros laboratoriais antes e após o uso das plantas medicinais investigadas. Dessa maneira, foi possível estabelecer uma *baseline* das funções hepática, renal, hematológica e bioquímica, e então avaliar as alterações observadas após o uso dessas espécies vegetais por 30 dias.

Conseqüentemente, os EA que tiveram sua relação de causalidade determinada pelo Algoritmo de Naranjo foram aqueles observados na etapa Tratamento, nos indivíduos do Grupo EA+ que concluíram todas as etapas do estudo. Sendo assim, os 3 participantes que apresentaram EA na etapa Tratamento e que abandonaram o estudo durante a etapa Pós-tratamento não tiveram esses EA avaliados quanto à sua causalidade, devido ao desconhecimento da continuidade dos mesmos na última etapa.

Os EA submetidos ao Algoritmo de Naranjo se tratam de eventos confirmados objetivamente por meio de alterações laboratoriais, que apresentaram uma relação de temporalidade com o uso das drogas vegetais prescritas. Por conseguinte, as perguntas 2 e 10 do algoritmo foram respondidas afirmativamente para todos os EA investigados.

Um outro fator a ser considerado no diagnóstico de um EA é a possibilidade do mesmo ter sido provocado por outros medicamentos ou substâncias utilizados pelo indivíduo. Por esse motivo, o conhecimento do que foi usado pelos participantes antes e durante a etapa Tratamento fez-se imprescindível. A obtenção de informações sobre todos os produtos em uso, tais como os medicamentos isentos de prescrição, plantas medicinais, drogas de abuso, e medicamentos de uso contínuo por um longo período é um grande desafio, uma vez que os indivíduos podem não mencionar esses produtos por esquecimento, por não os considerarem relevantes, ou até mesmo por medo ou vergonha (EDWARDS & ARONSON, 2000).

No presente estudo, essas informações foram obtidas com os participantes na entrevista inicial e na etapa Tratamento por meio de formulários elaborados pelo investigador (Apêndice 2 e Apêndice 4). Todos esses formulários foram elaborados com um campo específico para medicamentos, e outro para plantas medicinais e suplementos,

reforçando a necessidade de obtenção de todas essas informações. Estudos demonstram que a maioria dos pacientes que fazem uso de plantas medicinais e outras formas de MCA não relatam essas informações aos prestadores de saúde (JOU & JOHNSON, 2016; THOMSON et al., 2012).

Todos os medicamentos, plantas medicinais e suplementos que os participantes relataram ter utilizados na etapa Tratamento podem configurar causas alternativas ao EA, e por isso foram investigados individualmente quanto a existência de evidências científicas relacionando seu uso às alterações laboratoriais observadas. As possíveis interações medicamentosas entre esses produtos, por sua vez, não foram avaliadas, devido ao elevado número de substâncias e à complexidade dos dados.

A avaliação da causalidade pelo Algoritmo de Naranjo prevê questões relacionadas à re-administração do produto sob investigação, inclusive com aumento ou redução da dose, análise de sua concentração no organismo, e uso de placebo. Por questões éticas, as drogas vegetais investigadas não foram reintroduzidas após a observação dos EA. O uso de placebo não foi concebido no desenho experimental, optando-se por um estudo do tipo antes/depois para avaliar a relação de temporalidade. Análises de biodisponibilidade, por sua vez, não foram contempladas por não serem factíveis de realização na prática clínica de investigações de EA a que esse trabalho se dispõe. Dessa maneira, o desconhecimento de tais informações não permitiu responder afirmativamente ou negativamente às perguntas 4, 6, 7 e 8 do Algoritmo, sendo atribuída a resposta “desconhecido”, que não pontua no somatório final.

A aplicação do Algoritmo de Naranjo para as alterações laboratoriais indicativas de toxicidade evidenciadas é descrita a seguir, considerando-se todos os aspectos envolvidos na avaliação da relação de causalidade.

#### 4.4.1 Elevação na concentração sérica de amilase (Hiperamilasemia)

No Quadro 14 estão descritos os indivíduos com hiperamilasemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo, as drogas vegetais prescritas e suas respectivas posologias, bem como os demais medicamentos e plantas medicinais utilizados por eles durante a etapa Tratamento.

**Quadro 14** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hiperamilasemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal, e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1B.3	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Valerato de estradiol (Primogyna) 1mg 1 vez/dia, uso contínuo há 11 anos
		Cálcio + vitamina D, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Bupropiona 1 vez/dia, uso contínuo há 5 meses
		Dimeticona 35 gotas/dia, usou por 5 dias
		Dipirona + orfenadrina + cafeína (Dorflex), usou por 11 dias, não informou posologia
		Mentrasto + Noz moscada, chá, 2 vezes/dia, usou por 5 dias
1B.4	<i>Z. officinale</i> 300 mg + <i>C. longa</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Medroxiprogesterona (Acetoflux) 10mg, 1 vez/dia, usou por 10 dias no final da Etapa Tratamento
		Chá erva doce e óleo de rícino, 1 vez/dia, uso diário há dias
1B.5	<i>P. edulis</i> 300 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Atenolol 25mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
		Venlafaxina 75mg, 3 comprimidos/dia, uso contínuo há 2 anos
		Alprazolam 1mg, 1/2 comprimido/dia, uso contínuo há 2 anos
		Chá de folhas de alecrim, 1 vez/dia, 3 vezes/semana, uso contínuo há 5 meses
1A.1	<i>C. longa</i> 250 mg + <i>Z. officinale</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Enalapril 10mg 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
		Dipirona + orfenadrina + cafeína (Dorflex), 1 comprimido, uso único
1A.3	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Dipirona + orfenadrina + cafeína (Dorflex), usou por 2 dias, não informou posologia
		Carisoprodol + diclofenaco sódico + paracetamol + cafeína (Torsilax), usou por 2 dias, não informou posologia
		Dipirona + mucato de isometepteno + cafeína (Neosaldina), usou por 2 dias, não informou posologia
1A.4	<i>M. chamomilla</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Papaverina + dipirona + extrato fluido de <i>Atropa belladonna</i> Linné (Atroveran composto) 1 comprimido, uso único
		Dipirona (Anador) 1 comprimido, uso único
		Etinilestradiol + Ciproterona (Selene), 1 vez/dia, uso contínuo há 1 ano
1A.5	<i>M. chamomilla</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Óleo de linhaça 1400mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Complexo polivitamínico e polimineral (Centrum Silver), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses

Continua

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal, e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
		Vitamina D3 2.000UI, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Sinvastatina 20 mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Levotiroxina 50 mcg, 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
		Isoflavona 75 mg, 2 vezes/dia, uso contínuo há 10 anos
		<i>Cimicifuga racemosa</i> 20mg, 2 vezes/dia, uso contínuo há 10 anos
		Amora, 2 vezes/dia, uso contínuo há 6 meses
1A.14	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>Z. officinale</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Atenolol + Clortalidona 50 mg, 1 vez/dia uso contínuo há 15 anos
	<i>P. niruri</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes ao dia	Colchicina 0,5mg, 1 vez/dia uso contínuo há 10 anos
		Complexo polivitamínico e polimineral (Centrum), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Ômega 3, 2 cápsulas/dia, uso contínuo há 2 anos
		Vitamina E, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Glicinato férrico (Neutrofer), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Sulfato de glucosamina, 750mg, 2 vezes/dia, uso contínuo há 10 anos, com interrupções a cada 6 meses

A Tabela 22 apresenta a aplicação do Algoritmo de Naranjo para a hiperamilasemia observada nos indivíduos 1B.3, 1B.4 e 1B.5 (Subgrupo EA+-). Os números entre parênteses correspondem aos valores atribuídos pelo algoritmo para as respostas a cada questão.

**Tabela 22** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1B.3, 1B.4 e 1B.5 (Subgrupo EA+-).

<b>Indivíduos</b>	<b>1B.3</b>	<b>1B.4</b>	<b>1B.5</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hiperamilasemia</b>	<b>Hiperamilasemia</b>	<b>Hiperamilasemia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)	D (0)	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

O indivíduo 1B.3 utilizou *E. mulungu* 300 mg e *M. officinalis* 200 mg, 1 cápsula 2 vezes/dia. A busca realizada na literatura, conforme descrito na metodologia, não resultou em nenhuma evidência científica relacionando essas espécies vegetais e elevação na concentração de amilase. Com relação à *M. officinalis*, foi encontrado apenas um estudo tratando da sua capacidade de inibição da atividade enzimática da amilase, o que não corresponde ao efeito que se pretende investigar (McCUE & SHETTY, 2004). Sendo assim, a questão 1 foi respondida negativamente.

Durante a etapa Tratamento, 1B.3 fez uso de medicamentos, suplementos e plantas medicinais, descritos no Quadro 14. Há relatos na literatura de que o estradiol, assim como outros estrógenos, provocam elevação dos níveis de amilase e são causadores de pancreatite (TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005; VEGE, 2018). O cálcio está relacionado ao aumento da concentração de amilase (VEGE, 2018), enquanto um dos

eventos adversos da bupropiona é a pancreatite (UPTODATE, 2018a, TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005). Por esse motivo, a questão 5 foi respondida afirmativamente. O score total no Algoritmo de Naranjo para o participante 1B.3 foi igual a 3, caracterizando uma relação de causalidade possível.

O indivíduo 1B.4, que fez uso de *Z. officinale* 300 mg + *C. longa* 500 mg, 1 cápsula 2 vezes/dia, por 30 dias. Diferentemente do que foi observado no presente estudo, os estudos publicados na literatura demonstram que a curcumina, extraída de *C. longa*, foi capaz de reverter a elevação de amilase sérica em camundongos com pancreatite aguda (YU et al., 2011). Em um estudo clínico com indivíduos saudáveis de 40 a 60 anos, a curcumina produziu redução estatisticamente significativa da amilase salivar (DISILVESTRO et al., 2012).

Para a espécie *Z. officinale*, não foram encontrados estudos sobre seu papel na alteração dos níveis séricos de amilase, apenas sobre sua atividade enzimática. Ranilla et al. (2010) verificaram que o extrato aquoso não apresentou potencial de inibição relevante de  $\alpha$ -amilase pancreática *in vitro*. Já a suspensão salina do pó de *Z. officinale*, na concentração de 1mg/mL, foi capaz de aumentar em 55% a atividade da amilase pancreática *in vitro* em comparação ao controle (RAO; PLATEL; SRINIVASAN, 2003). Nesse sentido, a questão 1 foi respondida negativamente.

O medicamento acetato de medroxiprogesterona, que esse indivíduo relatou utilizar na etapa Tratamento, pode provocar elevação de triglicerídeos, com potencial de ocorrência de pancreatite em sujeitos com hipertrigliceridemia (MICROMEDEX, 2018b). No entanto, o participante apresentou níveis de triglicerídeos dentro da normalidade em todas as etapas do estudo, não sendo possível sugerir que esse medicamento tenha provocado aumento da amilase sérica. O mesmo relatou ainda o uso de chá de erva doce com óleo de rícino, para os quais não foram encontradas evidências científicas relacionando seu uso e alterações nos níveis séricos de amilase.

O participante 1B.4 corresponde a uma mulher de 32 anos, que buscou atendimento na instituição devido a dores de cabeça. A mesma relatou uma única patologia pregressa (miomas), histórico familiar de diabetes, câncer de fígado e HA, e negou uso de álcool e tabaco.

Elevação na concentração sérica de amilase corresponde a um achado laboratorial inespecífico, observada em inúmeras condições de saúde além da pancreatite aguda. Ocorre em patologias de natureza pancreática, salivar, gastrointestinal, ginecológica, oncológica, em quadros de falência renal, alcoolismo, diabetes tipo 2, queimaduras, AIDS,

indução por medicamentos, dentre outras causas (VEGE, 2018).

Considerando as informações clínicas disponíveis sobre a participante, a inespecificidade dessa alteração laboratorial, e a ausência de um diagnóstico diferencial, a questão 5 do Algoritmo de Naranjo foi respondida como “desconhecido”. O *score* resultante corresponde a 4, caracterizando uma possível causalidade entre o EA e as drogas vegetais prescritas.

O participante 1B.5 fez uso de *P. edulis* 300 mg, 1 cápsula 2 vezes/dia por 30 dias. Não foi encontrada evidência científica relacionando essa espécie à alteração na concentração de amilase. Apesar de não se tratar do efeito de interesse, os relatos demonstram o papel de outras espécies do gênero *Passiflora* (*P. ligularis* Juss. e *P. nitida* Kunth) em inibir a atividade enzimática de  $\alpha$ -amilase *in vitro* (MONTEFUSCO-PEREIRA et al., 2013; SARAVANAN & PARIMELAZHAGAN, 2014). Dessa maneira, a questão 1 foi respondida negativamente.

Os medicamentos utilizados por esse participante durante a etapa Tratamento estão descritos no Quadro 14. Com relação à venlafaxina, a pancreatite se trata de um dos seus EA, ocorrendo com uma baixa frequência na população, detectada através de farmacovigilância pós-comercialização, e/ou relato de casos (TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005; UPTODATE, 2018f). Por esse motivo, a questão 5 foi respondida afirmativamente, resultando em um *score* total no Algoritmo de Naranjo igual a 3, caracterizando a hiperamilasemia como um EA possivelmente causado pelas drogas vegetais prescritas.

As Tabelas 23 e 24 apresentam, por sua vez, os resultados da aplicação do Algoritmo de Naranjo na hiperamilasemia observada nos participantes do Subgrupo EA++.

**Tabela 23** - Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1A.1 e 1A.3 (Subgrupo EA++).

<b>Indivíduo</b>	<b>1A.1</b>	<b>1A.3</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hiperamilasemia</b>	<b>Hiperamilasemia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	N (0)	N (0)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

O indivíduo 1A.1 fez uso de *C. longa* 250 mg e *Z. officinale* 250 mg, 1 cápsula 2 vezes/dia, por 30 dias. Trata-se das mesmas espécies vegetais utilizadas pelo voluntário 1B.4, e pelas mesmas razões explicitadas anteriormente a questão 1 foi respondida negativamente.

Os medicamentos utilizados na etapa Tratamento estão descritos no Quadro 14. Dentre eles, o enalapril, que o paciente utiliza continuamente há 5 anos, apresenta relatos na literatura de provocar pancreatite, com possível elevação dos níveis de amilase (MICROMEDEX, 2018a; MUCHNICK & MEHTA, 1999; TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005; UPTODATE, 2018e). Por esse motivo, a questão 5 do algoritmo foi respondida afirmativamente. O score total do participante 1A.1 foi igual a 2, o que corresponde a um EA possível.

O indivíduo 1A.3 fez uso de *E. mulungu* 250mg e *M. officinalis* 200mg, 1 cápsula 2 vezes/dia. São as mesmas espécies vegetais utilizadas pelo participante 1B.3, e conforme descrito anteriormente, não foram encontradas evidências científicas relacionando essas plantas medicinais à elevação na concentração de amilase. Sendo assim, a questão 1 foi

respondida negativamente.

Esse indivíduo relatou ter feito uso de alguns medicamentos durante a etapa Tratamento, por um intervalo curto de tempo, sem informar a posologia (Quadro 14). Dentre eles, o paracetamol e o diclofenaco de sódio estão relacionados à ocorrência de pancreatite, ainda que com baixa frequência, detectada através de farmacovigilância pós-comercialização e/ou relato de casos (TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005; UPTODATE, 2018d). Apesar do desconhecimento da posologia, e do uso desses medicamentos por apenas 2 dias, foram considerados causas alternativas para a alteração laboratorial observada, motivo pelo qual a questão 5 foi respondida afirmativamente. O score total do participante 1A.3, igual a 2, demonstrou que se trata de um EA possível.

**Tabela 24** - Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperamilasemia observada nos indivíduos 1A.4, 1A.5 e 1A.14 (Subgrupo EA++).

<b>Indivíduo</b>	<b>1A.4</b>	<b>1A.5</b>	<b>1A.14</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hiperamilasemia</b>	<b>Hiperamilasemia</b>	<b>Hiperamilasemia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	N (0)	N (0)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)	S (-1)	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Os participantes 1A.4 e 1A.5 fizeram uso de *M. chamomilla* 250mg e *M. officinalis* 250mg, 1 cápsula 2 vezes/dia. A busca realizada na literatura, conforme descrito na metodologia, não resultou em nenhuma evidência científica relacionando essas espécies vegetais à elevação na concentração de amilase. Foram encontrados apenas estudos tratando da capacidade de ambas espécies em inibir a atividade enzimática da amilase, o que não corresponde ao efeito que se pretende investigar (KATO et al., 2008; McCUE & SHETTY, 2004). A questão 1 foi então respondida negativamente para ambos indivíduos.

O participante 1A.4 fez uso dos medicamentos descritos no Quadro 14 durante a etapa Tratamento. Um desses medicamentos apresenta em sua formulação extrato de *Atropa belladonna*. Há um relato de caso na literatura de um indivíduo com intoxicação por essa planta que apresentou hiperamilasemia. No entanto, o autor concluiu que não foi possível afirmar que essa alteração se deu devido ao uso dessa planta medicinal (CIKLA et al., 2011). Outro medicamento usado por esse indivíduo, o etinilestradiol, é um estrógeno que provoca elevação dos níveis de amilase (VEGE, 2018). Além disso, são causadores de pancreatite induzida por medicamentos, principalmente devido à hipertrigliceridemia provocada por esse medicamento (GOLDENBERG; WANG; GLUECK, 2003; LOBO et al., 2001; MICROMEDEX, 2018b; TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005). No entanto, o participante 1A.4 apresentou níveis normais de triglicerídeos nas etapas Pré estudo e Tratamento. Pancreatite também é uma reação adversa ao medicamento ciproterona, utilizado em associação ao etinilestradiol (UPTODATE, 2018b; UPTODATE, 2018c). Por esses motivos, a questão 5 foi respondida afirmativamente. O *score* total do participante 1A.4 foi igual a 2, configurando um EA possível.

Com relação ao indivíduo 1A.5, os medicamentos, suplementos e plantas medicinais utilizados por ele na etapa Tratamento estão descritos no Quadro 14. A sinvastatina é considerada causadora de pancreatite aguda induzida por medicamentos (GAVILÁN et al., 2017; TRIVEDI & PITCHUMONI, 2005). Há relato de um caso de um indivíduo com pancreatite aguda necrosante, com suspeita de ter sido provocada pela sinvastatina associada ao fenofibrato (MCDONALD; GARBER; PERREAULT, 2002).

De acordo com a literatura, a questão 5 foi respondida afirmativamente, o que resultou em um *score* final para o participante 1A.5 equivalente a 2, demonstrando se tratar de um EA possível.

O indivíduo 1A.14 fez uso de duas formulações, uma contendo *C. longa* 500mg e *Z. officinale* 500mg, 1 cápsula 2 vezes/dia, e outra com *P. niruri* 500mg, 1 cápsula 2 vezes ao dia. A primeira delas é composta pelas mesmas drogas vegetais utilizadas pelos

voluntários 1B.4 e 1A.1, cujas evidências científicas não demonstraram correlação com a hiperamilasemia observada.

Para a espécie *P. niruri*, não foram encontrados estudos sobre seu papel na alteração dos níveis séricos de amilase, apenas sobre sua influência na atividade dessa enzima, com uma baixa capacidade de inibição de  $\alpha$ -amilase pancreática *in vitro*, entre 10 e 20% (RANILLA et al., 2010). Estudos com outras espécies do gênero *Phyllanthus* (*P. urinaria* e *P. virgatus*) demonstraram uma alta atividade inibitória *in vitro* sobre amilase pancreática suína, assim como diferentes extratos de *Phyllanthus amarus* (PA) Schum. & Thonn. (ALI; HOUGHTON; SOUMYANATH, 2006; GUNAWAN-PUTERI; KATO; KAWABATA, 2012; HASHIM et al., 2013; MAHOMOODALLY & MUTHOORA, 2014). Dessa maneira, a questão 1 foi respondida negativamente.

Os medicamentos e suplementos utilizados estão descritos no Quadro 14. Dentre eles, a clortalidona promove o aumento da amilase sérica e está relacionada ao surgimento de pancreatite aguda induzida por fármacos (GAVILÁN et al., 2017; VEGE, 2018). Diante dessas informações, a questão 5 foi respondida afirmativamente. O score total do indivíduo 1A.14 foi igual a 3, caracterizando um EA possível.

#### 4.4.2 Diminuição na concentração sérica de magnésio (Hipomagnesemia)

O Quadro 15 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas aos participantes que apresentaram hipomagnesemia, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por eles durante a etapa Tratamento.

**Quadro 15** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hipomagnesemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1B.7	<i>E. arvense</i> 300 mg + <i>P. niruri</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Fanciclovir (Penvir) 125mg, 2 comprimidos/dia, usou por 5 dias
1B.8	<i>E. arvense</i> 300 mg + <i>B. forficata</i> 300 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-
1A.2	<i>B. forficata</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-
1A.5	<i>M. chamomilla</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Óleo de linhaça 1400mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Complexo polivitamínico e polimineral (Centrum Silver), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Vitamina D3 2.000UI, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Sinvastatina 20 mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 meses
		Levotiroxina 50 mcg, 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
		Isoflavona 75 mg, 2 vezes/dia, 1 vez/dia, uso contínuo há 10 anos
1A.6	<i>B. forficata</i> 200 mg + <i>E. arvense</i> 200 mg + <i>E. mulungu</i> 200 mg - 1 cápsula 3 vezes/dia	<i>Cimicifuga racemosa</i> 20mg + amora, 2 vezes/dia, 1 vez/dia, uso contínuo há 10 anos
		Cafeína, gingerol, catequinas, sinefrina (Kimera), 2 comprimidos/dia, iniciou uso 16 dias antes da etapa Tratamento, usou durante toda essa etapa
1A.8	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Chá de canela em casca 1 vez/dia, uso freqüente (não diário)
		Chá de erva cidreira, 1 vez/dia, uso freqüente (não diário)
		Chá de canela com gengibre, 1 vez/dia, uso freqüente (não diário)
1A.14	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>Z. officinale</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Atenolol + Clortalidona 50 mg, 1 vez/dia uso contínuo há 15 anos
		<i>P. niruri</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes ao dia
	Colchicina 0,5mg, 1 vez/dia uso contínuo há 10 anos	
	Complexo polivitamínico e polimineral (Centrum ), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos	
	Ômega 3, 2 cápsulas/dia, uso contínuo há 2 anos	
	Vitamina E, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos	
Glicinato férrico (Neutrofer), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos		
		Sulfato de glucosamina, 750mg, 2 vezes/dia, uso contínuo há 10 anos, com interrupções a cada 6 meses

Não foram encontradas evidências relacionando o uso de *B. forficata*, *C. longa*, *E. arvense*, *E. mulungu*, *M. chamomilla*, *M. officinalis* e *P. niruri* à redução da concentração sérica de magnésio. Em um estudo com animais que receberam de 500 a 2000 mg/kg/dia de *Z. officinale* em pó, via oral, por 35 dias, não foi observada nenhuma alteração

significativa na concentração sérica de magnésio entre o grupo controle e as diferentes doses de *Z. officinale* (RONG et al., 2009). O uso de cápsulas de *P. niruri* por pacientes de um ensaio clínico demonstrou redução significativa na quantidade de magnésio, porém na urina, o que não corresponde ao efeito que se deseja avaliar (NISHIURA et al., 2004). Sendo assim, a questão 1 foi respondida negativamente na avaliação da causalidade de todos os indivíduos que apresentaram esse EA.

A Tabela 25 apresenta a aplicação do Algoritmo de Naranjo para a hipomagnesemia observada nos participantes 1B.7, 1B.8, 1A.2 e 1A.5. Os números entre parênteses correspondem aos valores determinados pelo algoritmo para as respostas atribuídas a cada questão.

**Tabela 25** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipomagnesemia observada nos indivíduos 1B.7, 1B.8, 1A.2 e 1A.5 (Subgrupos EA+- e EA++).

<b>Indivíduos</b>	<b>1B.7</b>	<b>1B.8</b>	<b>1A.2</b>	<b>1A.5</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hipomagnese mia</b>	<b>Hipomagnese mia</b>	<b>Hipomagnese mia</b>	<b>Hipomagnese mia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)	N (0)	N (0)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Os participantes 1B.8 e 1A.2 não relataram o uso de outras substâncias na etapa Tratamento. Já com relação aos participantes 1B.7 e 1A.5, não foram encontradas evidências relacionando a hipomagnesemia e os medicamentos, suplementos e plantas medicinais utilizados por eles, descritos no Quadro 15.

No entanto, outros fatores estão associados à ocorrência de hipomagnesemia, como o alcoolismo, pancreatite aguda, deficiência nutricional, além de diversas condições de saúde que provocam perda intestinal e renal de magnésio, tais como diarreia aguda ou crônica, cirurgia de desvio do intestino delgado, diabetes não controlada, entre outras causas (YU, 2018).

Os indivíduos 1B.7, 1B.8, 1A.2 e 1A.5 buscaram atendimento médico na instituição devido à baixa imunidade e recorrência de infecções urinárias; edemas nos membros inferiores e pés; dores musculares; e consulta de rotina, respectivamente. Com exceção do 1A.2, que relatou uma nefrectomia há 13 anos, os demais não relataram histórico de distúrbios intestinais ou renais.

A ingestão de bebidas alcoólicas foi apontada por 1B.7, 1B.8 e 1A.2, em quantidades de aproximadamente 2000 mL, 600 mL e 400 mL de cerveja por semana, respectivamente. Considera-se consumo aceitável de álcool o correspondente à 15 doses/semana para homens e 10 para mulheres, com 1 dose equivalendo a aproximadamente 350 mL de cerveja (FRIEDMAN, 2019b). As quantidades referidas pelos participantes se enquandram nessa categoria de aceitabilidade, e por esse motivo o alcoolismo não foi considerado como possível causador da hipomagnesemia observada.

Pancreatite não foi diagnosticada no participante 1A.5, porém o mesmo relatou fazer uso há 2 meses de sinvastatina, potencial causadora de pancreatite aguda, e foi observada a elevação na concentração sérica de amilase, em níveis crescentes nas etapas Tratamento e Pós-tratamento, conforme apresentado na Tabela 17 e descrito no item 4.4.1 (página 140). Sendo assim, não foi possível afirmar se tal condição foi uma causa alternativa para a hipomagnesemia apresentada por esse indivíduo, mas também não permitiu descartar tal hipótese.

Diante da multiplicidade de causas para a ocorrência de hipomagnesemia, e da ausência de diagnóstico diferencial para esse EA observado, foi atribuída a resposta “desconhecido” para a questão 5 para esses participantes. O score total evidenciou em todos esses indivíduos uma relação de possível causalidade entre as drogas vegetais prescritas e a hipomagnesemia.

A Tabela 26 apresenta a aplicação do Algoritmo de Naranjo para a hipomagnesemia observada nos participantes 1A.6, 1A.8 e 1A.14.

**Tabela 26** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipomagnesemia observada nos indivíduos 1A.6, 1A.8 e 1A.14 (Subgrupo EA++).

<b>Indivíduos</b>	<b>1A.6</b>	<b>1A.8</b>	<b>1A.14</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hipomagnesemia</b>	<b>Hipomagnesemia</b>	<b>Hipomagnesemia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)	D (0)	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Com relação às causas alternativas, os suplementos e as plantas medicinais utilizados pelos indivíduos 1A.6 e 1A.8 não são descritos na literatura como causadores de hipomagnesemia. No entanto, o participante 1A.6 apresentou hipercalcemia na etapa Tratamento, com uma concentração de cálcio corrigida pela albumina igual a 10,8 mg/dL. Cálcio e magnésio competem entre si por transportadores na alça de Henle, sendo que a hipercalcemia pode resultar na redução na concentração de magnésio (YU, 2018). Dessa maneira, foi detectada uma causa alternativa para a hipomagnesemia observada, e a questão 5 foi respondida afirmativamente. O score total do indivíduo 1A.6 foi igual a 3,

caracterizando uma possível relação de causalidade entre as drogas vegetais prescritas e a hipomagnesemia observada.

O participante 1A.8 buscou atendimento médico fitoterápico por motivo de insônia e lombalgia, com histórico de internações hospitalares repetidas devido à diverticulite nos últimos dois anos, e relato de consumo de um cálice de vinho a cada 15 dias. As informações de saúde e de hábitos de vida disponíveis sobre esse indivíduo não permitiram a identificação ou exclusão de causas alternativas para a hipomagnesemia, sendo atribuída à questão 5 a resposta “desconhecida”. O score total desse paciente no Algoritmo de Naranjo evidenciou uma possível relação de causalidade das drogas vegetais investigadas em provocar o EA observado.

O participante 1A.14 relatou fazer uso de clortalidona associada ao atenolol continuamente há 15 anos. Diuréticos tiazídicos podem inibir a reabsorção de magnésio, ocasionando hipomagnesemia, caracterizando uma causa alternativa ao EA observado (UPTODATE, 2019b; UPTODATE, 2019d; YU, 2018). Por esse motivo, a questão 5 foi respondida afirmativamente para esse participante, resultando em um score total correspondente a uma possível relação de causalidade.

#### 4.4.3 Hematúria

O Quadro 16 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas aos participantes que apresentaram hematúria, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por eles durante a etapa Tratamento.

Não foram encontradas evidências demonstrando relação entre o uso das espécies *E. mulungu*, *M. officinalis*, *P. edulis*, *P. niruri* e *Z. officinale* e a ocorrência de hematúria. Por sua vez, *C. longa* demonstrou redução significativa de hematúria após o uso diário de 1500 mg de cúrcuma em cápsula, durante 3 meses, em um ensaio clínico com pacientes portadores de nefrite lúpica (KHAJEHDEHI et al., 2012). Além disso, é utilizada tradicionalmente pela população coreana como tratamento para hematúria (KIM et al., 2016a). Em estudos em animais, demonstrou-se que a curcumina exerce efeito de proteção renal em modelos experimentais de dano renal (TRUJILLO et al., 2013).

**Quadro 16** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hematúria submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1B.2	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Soro para reidratação oral, usou por 15 dias, não informou posologia
		Cefadroxila 500mg, 2 vezes/dia, por 8 dias
		Nimesulida (Maxsulid), 4 vezes/dia, por 8 dias
		Bromazepam 3mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
		Atenolol (Ablok) 25mg, 2 comprimidos 1 vez/dia, uso contínuo há 8 meses
		Anlodipino + losartana (Lotar) 5+100mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 8 meses
		Estradiol + noretisterona (Suprelle, 1 vez/dia, uso contínuo há 13 meses
1B.6	<i>M. officinalis</i> 300 mg + <i>E. mulungu</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Hidroclorotiazida 25mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 15 anos
		Enalapril 20mg, 2 comprimidos/dia, uso contínuo há 15 anos
		Cálcio 600mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 6 meses
		Ômega 3, 6, e 9, 1 vez/dia, uso contínuo há 6 meses
1A.7	<i>M. officinalis</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Propranolol 40mg 2 comprimidos/dia, uso contínuo há vários anos
		Vitaminas do complexo B, 1 vez/dia, uso contínuo há 3 meses
		Ciclobenzaprina 1 vez/dia em caso de dor, uso ocasional há 2 meses
		Clofeniramina + Ácido ascórbico + Dipirona (Apracur), 4 vezes/dia, usou por 7 dias
		Chá orégano + cravo, usou por 7 dias
1A.13	<i>P. edulis</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-
1A.14	<i>C. longa</i> 500 mg + <i>Z. officinale</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Atenolol + Clortalidona 50 mg, 1 vez/dia uso contínuo há 15 anos
	<i>P. niruri</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes ao dia	Colchicina 0,5mg, 1 vez/dia uso contínuo há 10 anos
		Complexo polivitamínico e polimineral (Centrum ), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Ômega 3, 2 cápsulas/dia, uso contínuo há 2 anos
		Vitamina E, 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Glicinato férrico (Neutrofer), 1 vez/dia, uso contínuo há 2 anos
		Sulfato de glucosamina, 750mg, 2 vezes/dia, uso contínuo há 10 anos, com interrupções a cada 6 meses

As tabelas 27 e 28 apresentam os *scores* atribuídos pela aplicação do Algoritmo de Naranjo nos participantes que apresentaram hematúria na etapa Tratamento. Os números entre parênteses correspondem aos valores determinados pelo algoritmo para as respostas atribuídas a cada questão. Pelas razões expostas no parágrafo anterior, a questão um foi respondida negativamente para todos os indivíduos que apresentaram essa alteração laboratorial.

**Tabela 27** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hematúria observada nos indivíduos 1B.2 e 1B.6 (Subgrupo EA+-).

<b>Indivíduos</b>	<b>1B.2</b>	<b>1B.6</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hematúria</b>	<b>Hematúria</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Na avaliação das causas alternativas, não foram encontradas evidências relacionando a hematúria aos medicamentos e suplementos usados pelos participantes 1B.2 e 1B.6 na etapa Tratamento, descritos no Quadro 16. Tratam-se de indivíduos do sexo feminino, com idade à época da avaliação de 49 e 60 anos, respectivamente, sem histórico de desordens urológicas.

As causas relacionadas à hematúria variam de acordo com a idade, sendo que as mais comuns são presença de cálculos renais, inflamação ou infecção da próstata ou da bexiga. Neoplasias do trato urinário ou rins podem provocar hematúria, cujos fatores de risco estão associados ao gênero masculino, idade superior a 35 anos, tabagismo (atual

ou prévio), exposição ocupacional a substâncias químicas, histórico de infecção crônica do trato urinário. Em indivíduos da raça negra, a hematúria pode ser um sinal da manifestação da anemia falciforme. Histórico familiar de doenças renais ou anemia falciforme devem ser investigados ao se avaliar a etiologia dessa alteração laboratorial (KURTZ; FELDMAN; PERAZELLA, 2018).

O exercício físico intenso também pode provocar hematúria, principalmente microscópica, com resolução espontânea em indivíduos que não apresentam patologias do trato urinário ou dos rins (MERCIERI, 2018). Contaminação por menstruação representa outra causa comum de hematúria entre as mulheres (ABREU; REQUIÃO-MOURA; SESSO, 2007). Os participantes do presente estudo foram orientados verbalmente e por escrito a não realizarem exercício físico intenso no período de 24 horas anterior à coleta, e a aguardarem três dias após o fim da menstruação para realização do exame de urina (Apêndice 3).

A participante 1B.2 buscou atendimento na instituição devido à ansiedade e hipertensão, e 1B.6 motivada por dores na coluna, insônia, depressão e menopausa. Em ambos os casos, o histórico familiar não apontou doenças renais ou anemia falciforme. A primeira declarou praticar pilates três vezes na semana, com uma hora de duração, e ingerir acima de 2 litros de líquido diariamente; a segunda não pratica atividades físicas, e ingere entre 1 e 2 litros de líquidos. Ambas negaram estar no período menstrual quando realizaram o exame laboratorial.

As informações disponíveis sobre as participantes aparentemente demonstram não haver causas alternativas para a hematúria observada. No entanto, a ausência de investigação clínica e de dados mais conclusivos não permitem que tal afirmação seja feita. Por essa razão, a questão 5 foi respondida como desconhecida para esses indivíduos, resultando em scores no Algoritmo de Naranjo característicos de um possível EA.

**Tabela 28** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hematúria observada nos indivíduos 1A.7, 1A.13 e 1A.4 (Subgrupo EA++).

<b>Indivíduos</b>	<b>1A.7</b>	<b>1A.13</b>	<b>1A.14</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hematúria</b>	<b>Hematúria</b>	<b>Hematúria</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	N (0)	S (+1)	N (0)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	S (-1)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

O participante 1A.13 não relatou o uso de outras substâncias na etapa Tratamento, e os medicamentos, suplementos e plantas medicinais usados pelos indivíduos 1A.7 e 1A.14 (Quadro 16) não são descritos na literatura como causadores de hematúria. O primeiro apresentou esse EA apenas na etapa Tratamento, enquanto 1A.7 e 1A.14 continuaram apresentando após a suspensão do uso das drogas vegetais sob investigação (etapa Pós-tratamento).

O indivíduo 1A.13 se trata de um mulher, com 46 anos de idade à época da avaliação, sem histórico pessoal e familiar de problemas renais ou do trato urinário, e que buscou a instituição devido a queixas de perda de memória. Ela alegou não praticar atividades físicas e ingerir de 1 a 2 litros de líquidos ao dia. No entanto, ao ser questionada, afirmou estar no fim do período menstrual quando realizou os exames, o que corresponde a uma das causas de hematúria transitória descritas na literatura. Por essa

razão, a questão 5 foi respondida afirmativamente. O *score* resultante para essa participante no Algoritmo de Naranjo evidenciou uma possível causalidade entre as drogas vegetais prescritas e a hematúria observada.

Com relação aos indivíduos 1A.7 e 1A.14, ambos com 57 anos à época, foi observada uma hematúria persistente. 1A.7 pertence ao sexo feminino, se declarou negra, com histórico de infecções urinárias recorrentes entre 18 e 29 anos de idade. As queixas principais que motivaram o atendimento foram de natureza álgica, psiquiátrica e respiratória. Relatou prática de exercícios físicos (uma hora de caminhada durante cinco dias da semana), consumo diário de 1 a 2 litros de líquidos, e alegou não menstruar. Já 1A.14 se trata de um paciente do sexo masculino, com histórico familiar de câncer de próstata e pessoal de ocorrência de cistos renais há dez anos atrás. Se declarou pardo, sedentário, com queixa de saúde principal relacionada à hiperuricemia, e consumo superior a 2 litros de líquidos diariamente. Relatou ainda tabagismo por 25 anos, interrompido há 17 anos, com uso de 4 carteiras de cigarro ao dia.

Hematúria persistente pode estar relacionada a carcinoma no trato urinário, e deve ser investigada através de tomografia computadorizada e cistoscopia em indivíduos com fatores de risco para malignidade e desordens urológicas prévias, como é o caso dos participantes 1A.7 e 1A.14 (KURTZ; FELDMAN; PERAZELLA, 2018). Tal investigação não foi realizada no presente estudo, motivo pelo qual não foi possível estabelecer a causa da hematúria observada. Sendo assim, foi atribuída a resposta “desconhecido” à questão 5 do Algoritmo de Naranjo para ambos participantes, resultando em *scores* representativos de um possível EA.

#### 4.4.4 Elevação na concentração sérica de TGO (AST) e de TGP (ALT)

No Quadro 17 estão descritas as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas aos participantes que apresentaram elevação na concentração sérica das transaminases hepáticas TGO e TGP, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por eles durante a etapa Tratamento.

**Quadro 17** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com elevação nas concentrações séricas de TGO (AST) e de TGP (ALT) submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Evento adverso	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1B.5	Elevação de TGO (AST)	<i>P. edulis</i> 300 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Atenolol 25mg, 1 vez/dia, uso contínuo há 5 anos
			Venlafaxina 75mg, 3 comprimidos/dia, uso contínuo há 2 anos
			Alprazolam 1mg, 1/2 comprimido/dia, uso contínuo há 2 anos
			Chá de folhas de alecrim, 1 vez/dia, 3 vezes/semana, uso contínuo há 5 meses
1A.2	Elevação de TGP (ALT)	<i>B. forficata</i> 500 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-
1A.8	Elevação de TGO (AST) e de TGP (ALT)	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Chá de canela em casca 1 vez/dia, uso frequente (não diário)
			Chá de erva cidreira, 1 vez/dia, uso frequente (não diário)
			Chá de canela com gengibre, 1 vez/dia, uso frequente (não diário)
1A.9	Elevação de TGP (ALT)	<i>Z. officinale</i> 200 mg + <i>C. longa</i> 300 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Venlafaxina (Alenthus XR), 37,5mg, 1 vez/dia, usou diariamente durante os 24 dias finais da etapa Tratamento
			Ciclobenzaprina, 10mg, 1 vez/dia, usou diariamente durante os 10 dias finais da etapa Tratamento
			Cetoprofeno (Profenid Entérico), 100mg, 2 vezes/dia, usou diariamente durante os 10 dias finais da etapa Tratamento
			Medroxiprogesterona (Depo-provera) uso intramuscular a cada 3 meses, há 7 meses
			Chá de hibisco, 500 mL/dia, usou diariamente durante os 15 dias finais da etapa Tratamento
1A.12	Elevação de TGO (AST)	<i>B. forficata</i> 250 mg + <i>C. scolymus</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/ dia	-

As pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo para os participantes 1B.5, 1A.2 e 1A.9 estão apresentadas na Tabela 29, bem como os scores totais e as respectivas relações de causalidade.

**Tabela 29** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de TGO (AST) e/ou TGP (ALT) observada nos indivíduos 1B.5, 1A.2 e 1A.9 (Subgrupos EA+ e EA++).

Indivíduos	1B.5	1A.2	1A.9
Evento adverso	Elevação de TGO (AST)	Elevação de TGP (ALT)	Elevação de TGP (ALT)
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	N (0)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)	D (0)	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qual e TGPuer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

O levantamento de evidências científicas não demonstrou relação entre as drogas vegetais prescritas aos participantes 1B.5, 1A.2 e 1A.9 e a elevação nas transaminases hepáticas TGO e TGP observadas, resultando em respostas negativas à questão 1 do Algoritmo de Naranjo.

Estudo clínico com suco liofilizado da fruta de *P. edulis*, nas quantidades de 2, 3 e 4 cápsulas de 500 mg/dia, não evidenciou alterações nas concentrações de TGO e TGP após 28 dias de tratamento (ROJAS et al., 2009). Já o uso do extrato metanólico de suas folhas em ratos, na dose de 200mg/kg/dia, durante 28 dias, causou elevação sem significância estatística dos níveis de TGP (ROJAS & DÍAZ, 2009).

Com relação à *B. forficata*, prescrita aos indivíduos 1A.2 e 1A.12, a mesma não provocou alterações significativas das transaminases hepáticas TGO e TGP em camundongos que fizeram uso do chá de suas folhas durante 10 dias (SALGUEIRO et al.,

2016). Além disso, não foram encontrados estudos em humanos comprovando relação entre a elevação das transaminases e essa espécie vegetal.

O participante 1A.9 fez uso de *Z. officinale* e *C. longa*. O extrato do rizoma de *Z. officinale* reduziu os níveis de TGP em diversos modelos animais de indução de hepatotoxicidade, fibrose e cirrose hepáticas (BAK et al., 2012; BARDI et al., 2013; MOTAWI et al., 2011; YEMITAN & IZEGBU, 2006). Já o rizoma em pó, administrado a animais com toxicidade induzida por arsênio e cromato, reduziu TGP após 30 dias de uso (BISWAS et al., 2017; KRIM et al., 2013). Em estudo de toxicidade em ratos, *Z. officinale* em pó, em concentrações de 500, 1000 and 2000 mg/kg, durante 35 dias, não causou alteração significativa nos níveis de TGP em relação ao controle (RONG et al., 2009).

Com relação à *C. longa*, há estudos que demonstram que seu uso, em associação com outras espécies vegetais, apresenta efeito hepatoprotetor, prevenindo a elevação na concentração de TGP em pacientes que utilizam medicamentos com potencial de dano hepático (JIMÉNEZ-ARELLANES et al., 2016; RACHMAWAT; NURROCHMAD; PUSPITA, 2014). Estudo clínico para avaliar a eficácia e a segurança de uma formulação contendo extrato de *C. longa* associada a outra espécie vegetal, para tratamento de osteoartrite, não evidenciou alterações em TGP e TGO (KIZHAKKEDATH, 2013). Em indivíduos com níveis elevados de TGP, o pó fermentado de *C. longa* promoveu redução significativa na concentração de TGP e TGO em comparação ao placebo (KIM et al., 2013). Em indivíduos saudáveis de 40 a 60 anos, a curcumina produziu redução estatisticamente significativa dos níveis séricos de TGP (DISILVESTRO et al., 2012).

O extrato de *C. longa* promoveu a redução na concentração sérica de TGP e TGO, elevada pela hepatotoxicidade induzida por doxorrubicina em ratos, e de TGP em aves alimentadas com aflatoxicina (GHOLAMI-AHANGARAN; RANGSAZ; AZIZI, 2015; MOHAMAD et al., 2009). Em um estudo de toxicidade aguda, o extrato de *C. longa*, associado a outras espécies vegetais, demonstrou que sua administração por 28 dias em ratos não provocou variação significativa nos níveis de TGP e TGO (ARROYO-ACEVEDO et al., 2016). Os componentes extraídos de *C. longa*, tais como curcumina e bisdemetoxicurcumina, também apresentaram o mesmo efeito de supressão da elevação de TGP e TGO em modelos animais de dano hepático (ABDUL-HAMID et al., 2017; KIM et al., 2016b; MIYAKOSHI et al., 2004; PALIPOCH et al., 2014; RIVERA-ESPINOZA & MURIEL, 2009; SALAHSHOOR et al., 2016). Em camundongos com pancreatite aguda, a curcumina reverteu a elevação de ambas transaminases (YU et al., 2011). Lee et al. (2017), por sua vez, demonstraram que o extrato de *C. longa* e a curcumina não foram

capazes de produzir uma redução significativa de TGP em um modelo animal de dano hepático, ao contrário do que ocorreu com TGO. Apesar disso, não houve aumento na concentração de TGP, tal como observado com o indivíduo 1A.9.

Com relação às causas alternativas, o participante 1B.5 relatou fazer uso contínuo de atenolol, alprazolam e venlafaxina há pelo menos 2 anos. Atenolol e alprazolam estão relacionados à elevação das enzimas hepáticas em uma pequena parcela da população, identificada por meio de farmacovigilância pós-comercialização e/ou relato de casos (UPTODATE, 2019a; UPTODATE, 2019c). O LiverTox<sup>®</sup> caracteriza esses dois medicamentos como possíveis causas raras de dano hepático clinicamente aparente. Atenolol está associado à elevação de aminotransferases séricas em 1 a 2% dos pacientes, de caráter assintomático, transitório, manifestando entre 1 e 4 semanas, e de resolução espontânea mesmo com a continuação do uso (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019b). Já para o alprazolam, há poucos relatos de caso de dano hepático agudo, com recorrência mediante reexposição (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019a). Venlafaxina está relacionada a alterações em exames hepáticos em menos de 1% dos usuários, com elevação modesta das enzimas hepáticas, assim como a raros episódios de dano hepático agudo, com notável elevação de enzimas hepáticas (MICROMEDEX, 2018c; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019f). Diante desse cenário, a questão 5 foi respondida afirmativamente para 1B.5, e o *score* total demonstrou uma relação de causalidade possível entre as drogas vegetais prescritas e a elevação sérica de TGO observada.

O participante 1A.2 não relatou uso de nenhuma outra substância durante a etapa Tratamento. Trata-se de uma participante do sexo feminino com 36 anos de idade, com histórico pessoal de diabetes gestacional (último episódio há 11 anos), nefrectomia (há 13 anos) e cálculos biliares (há três anos), e história familiar de diabetes, HA e hipercolesterolemia. A queixa de saúde motivadora do atendimento médico foi de dores musculares atribuídas à fibromialgia. A mesma negou tabagismo e apresentou obesidade (IMC=31,22 kg/m<sup>2</sup>).

Elevações das transaminases séricas inferiores a 15 vezes o limite superior de normalidade podem estar associadas ao uso de medicamentos com potencial hepatotóxico e a diversas condições de saúde, tais como hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica ou gordurosa não alcoólica, hepatopatia congestiva, cálculos na vesícula biliar, diabetes, infiltração cancerígena, doença inflamatória intestinal, distúrbios da tireóide e insuficiência adrenal, dentre outras. O diagnóstico diferencial deve investigar

a presença dessas condições, assim como considerar os fatores de risco do indivíduo para o desenvolvimento de doenças hepáticas (FRIEDMAN, 2018a).

Hepatite B e C foram avaliadas na etapa Pré-tratamento, com resultados não reagentes para todos os participantes que foram incluídos no estudo. Os exames laboratoriais de 1A.2 demonstraram valores normais de colesterol total, LDL e VLDL, e elevação de glicemia em todas as etapas do estudo, porém abaixo do necessário para caracterizar diabetes. Ainda assim, alguns fatores de risco foram apresentados pela participante, tais como a obesidade, que está associada à doença hepática gordurosa não alcoólica, e a presença de cálculos biliares no passado.

Com relação ao consumo de álcool, uma conhecida causa de doenças hepáticas, 1A.2 afirmou ingerir uma lata de cerveja semanalmente, desde os 18 anos de idade. Friedman (2019b) considera significativo um consumo médio superior a 210 g e 140 g de álcool para homens e mulheres, respectivamente, por semana, por no mínimo 2 anos. Ainda segundo esse autor, a quantidade ingerida pela participante corresponde a 14 g de álcool, portanto inferior à relacionada a doenças hepáticas.

As informações disponíveis sobre 1A.2, embora demonstrem a presença de fatores de risco, não podem ser vinculadas à elevação de ALT detectada, em virtude da ausência de investigações em busca de um diagnóstico diferencial. Por essa razão, a questão 5 do Algoritmo de Naranjo foi respondida como “desconhecido”, resultando em um score igual a 3, caracterizando uma causalidade possível entre *B. forficata* e o EA observado.

O indivíduo 1A.9 fez uso de 4 medicamentos diferentes na etapa Tratamento, conforme descrito no Quadro 17. Sabe-se que venlafaxina está relacionada a elevações de TGO e TGP, conforme relatado para o indivíduo 1B.5. Cetoprofeno, ainda que utilizado apenas nos últimos 10 dias dessa etapa, apresenta relatos de provocar elevação das transaminases de surgimento rápido, geralmente após poucos dias do início do uso, e de resolução imediata após suspensão da terapia. Hepatotoxicidade é descrita em menos de 1% dos casos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019d; UPTODATE, 2019e). Medroxiprogesterona, com tempo de uso de 7 meses, é considerada uma causa bem estabelecida de dano hepático clinicamente aparente (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019e). Já para a ciclobenzaprina, há apenas a suspeita de provocar dano hepático, sem informações publicadas para confirmação (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019c). Além dos medicamentos citados, esse indivíduo relatou ter utilizado chá de hibisco nos últimos 15 dias da etapa Tratamento. Fakeye et al. (2009) demonstraram elevação significativa de ALT em ratos que receberam extrato aquoso de *Hibiscus*

*sabdariffa* Linn. Diante desse cenário de diversas causas alternativas para o EA analisado, a questão 5 foi respondida afirmativamente, resultando em um score indicativo de uma possível relação de causalidade entre *Z. officinale* e *C. longa* e a elevação de TGP observada.

Para os participantes 1A.8 e 1A.12, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o score total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 30.

**Tabela 30** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de TGO (AST) e/ou TGP (ALT) observada nos indivíduos 1A.8 e 1A.12 (Subgrupo EA++).

Indivíduos	1A.8		1A.12
	Elevação de TGO (AST)	Elevação de TGP (ALT)	Elevação de TGO (AST)
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	D (0)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Foi prescrito ao participante 1A.8 *E. mulungu* e *M. officinalis*, conforme Quadro 17. Não foram encontradas evidências relacionando o uso de *E. mulungu* e a alteração na concentração das transaminases hepáticas observada nesse indivíduo. *M. officinalis*, administrada a ratos hipercolesterolêmicos, foi capaz de reduzir significativamente a concentração de TGO e TGP, sendo que TGO também foi reduzida nos animais normais (BOLKENT et al., 2005; ZAREI et al., 2014). Além de redução, foi observada também

ausência de alteração dos níveis dessas transaminases em ratos tratados com extrato de *M. officinalis* (MÜZELL et al., 2013). Em estudo clínico, o uso de 1000mg de pó das folhas de *M. officinalis*, na forma de cápsulas, três vezes ao dia após as refeições, por 60 dias, resultou em ausência de alterações significativas de TGO e TGP em relação ao *baseline* (JANDAGHI et al., 2016). Noguchi-Shinohara et al. (2015) encontraram resultado semelhante, em que os níveis dessas transaminases não foram afetados nos indivíduos em uso de cápsulas de extrato de *M. officinalis*. Sendo assim, a questão 1 do Algoritmo de Naranjo foi respondida negativamente para ambos EA observados nesse participante.

*B. forficata* e *C. scolymus* foram utilizados pelo indivíduo 1A.12. Para a primeira, não há estudos descrevendo esse EA, conforme discutido para o participante 1A.2. *C. scolymus* apresentou efeito hepatoprotetor em ratos com hepatotoxicidade induzida por paracetamol, reduzindo os níveis de TGO e TGP. Além disso, quando comparados ao controle (ausência de hepatotoxicidade), os animais que receberam extrato das folhas de *C. scolymus* não apresentaram alteração significativa na concentração dessas transaminases (EL MORSY & KAMEL, 2014). O mesmo foi observado por Salem et al. (2017), com redução dos índices de disfunção hepática (TGO, TGP e fosfatase alcalina) em ratos com diabetes induzida. Em pacientes com hepatite C crônica, o uso do extrato das folhas por 12 semanas não provocou alterações nos níveis de TGO e TGP (HUBER et al., 2009). Tais achados permitiram responder negativamente a questão 1 do Algoritmo de Naranjo para a elevação de TGO observada.

O uso de outras substâncias não foi considerado uma causa alternativa para os EA observados. O indivíduo 1A.8 relatou ter feito uso de chás de canela, erva cidreira e gengibre, espécies vegetais sem evidências científicas de serem causadoras de elevação de transaminases hepáticas. Já o participante 1A.12 afirmou não ter usado nada além das drogas vegetais prescritas na etapa Tratamento.

O participante 1A.8 se trata de uma mulher de 50 anos, com peso normal (IMC=24,61 kg/m<sup>2</sup>), não tabagista, que buscou atendimento devido à insônia e dores na coluna. Relatou histórico de ocorrência de diverticulite há dois anos, e consumo de um cálice de vinho a cada 15 dias. Doença inflamatória intestinal pode elevar a concentração sérica das transaminases, porém não foi avaliada a ocorrência desse quadro, já apresentado previamente, no momento do estudo. A quantidade de álcool utilizada, correspondente a cerca de 14 g quinzenalmente, não representa um fator de risco para complicações hepáticas. Além disso, não foi observado uma razão de AST/ALT superior a um (51/64 U/L), indicativa de doença hepática alcoólica (FRIEDMAN, 2019b).

Por sua vez, 1A.12 é um indivíduo do sexo feminino de 57 anos, com sobrepeso (IMC=29,74 kg/m<sup>2</sup>), em consulta médica de acompanhamento, com histórico de cirurgia de retirada do intestino grosso há 10 anos. A mesma se declarou ex-tabagista, e afirmou consumir bebidas alcoólicas de uma a duas vezes por mês, podendo ser cerveja (3 garrafas) ou vinho (2 copos), correspondendo a 42 g e 28 g de álcool, respectivamente (FRIEDMAN, 2019b). As informações de saúde dessa participante não demonstraram relação causal com a alteração em AST observada.

Em ambas participantes, não foi possível afirmar a existência de uma causa alternativa para a elevação das transaminases detectadas, porém a ausência de uma investigação clínica aprofundada reforça o desconhecimento dessa causa. Por essa razão, a questão 5 do Algoritmo de Naranjo recebeu a resposta “desconhecido”, resultando em *scores* iguais a 4, representativos de uma possível relação de causalidade entre as alterações em TGO e TGP e as drogas vegetais prescritas para 1A.8 e 1A.12.

#### 4.4.5 Elevação na concentração sérica de glicose (Hiperglicemia)

O Quadro 18 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas aos participantes que apresentaram hiperglicemia, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por eles durante a etapa Tratamento.

**Quadro 18** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hiperglicemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1A.10	<i>B. forficata</i> 250 mg + <i>C. scolymus</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Levotiroxina 150mcg 1 vez/dia, uso contínuo há 8 anos
		Cloreto de magnésio, 2 vezes/dia, usou por 15 dias
1A.13	<i>P. edulis</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-

Estudo com pacientes diabéticos em uso de infusão de *B. forficata* demonstrou redução significativa no perfil glicêmico desses indivíduos (DE MORAES et al., 2010). Em ratos normais e diabéticos, a administração oral de extrato de *B. forficata* levou à redução significativa da glicemia (LINO et al., 2004; SILVA et al., 2002), enquanto em outros estudos, não provocou redução dos níveis de glicose no sangue (DAMASCENO et al., 2004; SALGUEIRO et al., 2016).

Com relação à *C. scolymus*, seu uso foi associado à redução significativa da glicemia em jejum em pacientes de um ensaio clínico randomizado (RONDANELLI et al., 2013b). Em estudos com ratos diabéticos, o extrato das folhas de *C. scolymus* reduziu significativamente os níveis sanguíneos de glicose após 21 e 28 dias de tratamento, respectivamente (HEIDARIAN & SOOFINIYA, 2011; SALEM et al., 2017).

*P. edulis* não provocou alteração nos níveis sanguíneos de glicose em ensaio de toxicidade oral em ratos normoglicêmicos (ROJAS & DÍAZ, 2009), assim como em um ensaio clínico com pacientes hipertensos após 4 semanas de tratamento (ROJAS et al., 2009). No entanto, reduziu significativamente a glicemia de ratos diabéticos em comparação ao grupo controle (BARBALHO et al., 2011; KANDANDAPANI; BALARAMAN; AHAMED, 2015).

Dessa maneira, não foram encontradas evidências de elevação da glicemia após o uso de *B. forficata*, *C. scolymus* e *P. edulis*. Para *E. mulungu*, não foram obtidos estudos relacionando seu uso a qualquer tipo de alteração na concentração sanguínea de glicose.

Considerando tais evidências, a questão 1 do Algoritmo de Naranjo foi respondida negativamente para todos os participantes que apresentaram hiperglicemia. A Tabela 31 apresenta as pontuações atribuídas na aplicação do algoritmo, o score total e a relação de causalidade para esses indivíduos.

**Tabela 31** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hiperglicemia observada nos indivíduos 1A.10 e 1A.13 (Subgrupo EA++).

<b>Indivíduos</b>	<b>1A.10</b>	<b>1A.13</b>
<b>Evento adverso</b>	<b>Hiperglicemia</b>	<b>Hiperglicemia</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	N (0)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

A hiperglicemia observada no indivíduo 1A.13 na etapa Tratamento retornou aos valores considerados normais pelo WHO-TGS no Pós-tratamento. A questão 3 foi respondida afirmativamente, favorecendo a causalidade das drogas vegetais em provocar o EA observado. Já o indivíduo 1A.10 apresentou glicemia superior no Pós-tratamento em comparação à etapa anterior (123 mg/dL e 116 mg/dL, respectivamente), recebendo uma resposta negativa quanto à melhora do EA com a suspensão do produto sob investigação.

Com relação às causas alternativas, a hiperglicemia observada no indivíduo 1A.10 não caracteriza um quadro de diabetes mellitus induzida por medicamentos, que se caracteriza por uma glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL em duas ocasiões, e com resolução após a descontinuação do medicamento causador (JAIN et al., 2017). Além disso, os medicamentos utilizados por esse indivíduo não são descritos na literatura como indutores da elevação glicêmica observada. O indivíduo 1A.13, por sua vez, não relatou consumo de qualquer outra substância na etapa Tratamento.

No entanto, há quadros clínicos que manifestam estados hiperglicêmicos, como pancreatite induzida por medicamentos, cirrose, falência renal, estresse e síndrome de Cushing, e que devem ser investigados ao se estabelecer a causa dessa alteração (FATHALLAH et al., 2015a). O indivíduo 1A.10 buscou atendimento médico na instituição

de estudo por motivos alérgicos e hipotireoidismo, e relatou não possuir patologias progressas. Já o 1A.13, relatou ser cardiopata e possuir problemas pulmonares, tendo buscado o serviço de fitoterapia por queixas de perda de memória.

Apesar dos medicamentos utilizados, das queixas de saúde e histórias clínicas progressas não representarem situações conhecidamente causadoras de hiperglicemia, a questão 5 foi respondida como “desconhecida”, em virtude da ausência de investigação e exclusão de possíveis causas alternativas. Sendo assim, a atribuição das notas apresentadas na Tabela 31 resultaram em *scores* 3 e 4 no Algoritmo de Naranjo para os participantes 1A.10 e 1A.13, respectivamente, demonstrando uma relação de causalidade possível entre a hiperglicemia observada e as espécies vegetais *B. forficata*, *C. scolymus*, *P. edulis* e *E. mulungu*.

#### 4.4.6 Alterações na concentração sérica de cálcio corrigido pela albumina (Hipocalcemia e Hipercalemia)

O Quadro 19 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas aos participantes que apresentaram hipocalcemia e hipercalemia, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por eles durante a etapa Tratamento. Para esses indivíduos, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o *score* total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 32.

**Quadro 19** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelos indivíduos com hipocalcemia e hipercalcemia submetidos ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Evento adverso	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1B.1	Hipocalcemia (corrigido pela Albumina)	<i>C. longa</i> 250 mg + <i>E. arvense</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Loratadina, usou por 2 dias, não informou posologia
			Dexclorfeniramina, usou por 2 dias, não informou posologia
1A.3	Hipocalcemia (corrigido pela Albumina)	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Dipirona + orfenadrina + cafeína (Dorflex), usou por 2 dias, não informou posologia
			Carisoprodol + diclofenaco sódico + paracetamol + cafeína (Torsilax), usou por 2 dias, não informou posologia
			Dipirona + mucato de isometepteno + cafeína (Neosaldina), usou por 2 dias, não informou posologia
1A.6	Hipercalcemia (corrigido pela Albumina)	<i>B. forficata</i> 200 mg + <i>E. arvense</i> 200 mg + <i>E. mulungu</i> 200 mg - 1 cápsula 3 vezes/dia	Cafeína, gingerol, catequinas, sinefrina (Kimera), 2 comprimidos/dia, iniciou uso 16 dias antes da etapa Tratamento, usou durante toda essa etapa

**Tabela 32** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para hipocalcemia e hipercalcemia (corrigidos pela Albumina) observados nos indivíduos 1B.1, 1A.3 e 1A.6 (Subgrupos EA+ e EA++).

Indivíduos	1B.1	1A.3	1A.6
Evento adverso	Hipocalcemia	Hipocalcemia	Hipercalcemia
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)	N (0)	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)	S (+2)	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)	D (0)	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)	D (0)	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)	D (0)	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)	D (0)	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)	D (0)	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)	D (0)	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)	S (+1)	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Mohamad et al. (2009) observaram redução na concentração do cálcio em ratos que receberam a administração de extrato de *C. longa* em comparação ao controle, sem especificar de que tipo de cálcio se trata (corrigido ou não pela albumina). Em um estudo empregando aves alimentadas com aflatoxicina, a adição de extrato de *C. longa* à sua alimentação provocou significativa redução de TGP e elevação da concentração de cálcio. Já as aves que receberam apenas o extrato de *C. longa*, apresentaram uma concentração de cálcio inferior ao controle, demonstrando a capacidade de *C. longa* em reduzir o cálcio nessa espécie (GHOLAMI-AHANGARAN; RANGSAZ; AZIZI, 2015). No entanto, não foram encontradas evidências de redução na concentração sérica do cálcio em humanos, motivo pelo qual a pergunta 1 foi respondida negativamente.

Para *B. forficata*, *E. arvense*, *E. mulungu* e *M. officinalis* não foram encontrados estudos relacionando seu uso a alterações na concentração sanguínea de cálcio. Em todos os participantes que apresentaram esse EA, a concentração do cálcio corrigida pela albumina retornou aos valores normais com a suspensão do uso das drogas vegetais, favorecendo a relação de causalidade.

Com relação às causas alternativas, os indivíduos 1B.1 e 1A.3 utilizaram na etapa Tratamento medicamentos que não são considerados causadores de hipocalcemia. O participante 1B.1 buscou atendimento médico por motivo de infecção urinária recorrente, relatou apresentar distúrbio tireoidiano (não especificou o tipo e nem o tempo de ocorrência), ser hipertenso e ter se submetido a um procedimento cirúrgico na região do períneo há dois meses. Já 1A.3 buscou atendimento devido à ansiedade, irritabilidade e estresse, relatou depressão e ansiedade há um ano, com quadro de infecções e cefaléia recorrentes, e cirurgia de laqueadura há 19 meses.

A hipocalcemia pode ser causada pela secreção inadequada ou resistência ao hormônio da paratireóide, deficiência ou resistência à vitamina D, metabolismo anormal do magnésio e depósito extravascular de cálcio que está relacionado a diversas situações clínicas, dentre elas a hiperfosfatemia (GOLTZMAN, 2018a; GOLTZMAN, 2018b). Observa-se uma amplitude de condições que podem provocar tal alteração, e que não foram investigadas nos participantes que apresentaram tal EA. Sendo assim, não é possível afirmar que há ausência de causas alternativas, motivo pelo qual a pergunta 5 foi respondida como “desconhecido” para 1B.1 e 1A.3. O score final dos participantes 1B.1 e 1A.3 demonstrou uma relação de causalidade possível entre as espécies vegetais utilizadas por esses indivíduos e a hipocalcemia observada.

Com relação à hipercalcemia observada no participante 1A.6, não foram encontradas evidências na literatura relacionando o produto utilizado por ele na etapa Tratamento e tal alteração laboratorial. Trata-se de uma mulher de 58 anos de idade, cuja queixa de saúde principal foi a dificuldade em perder peso, sem histórico de doenças anteriores, e que afirmou não fazer uso de álcool e tabaco. A concentração de cálcio apresentada por esse indivíduo na etapa Tratamento caracteriza uma hipercalcemia leve (inferior a 12 mg/dL), que pode se manifestar de maneira assintomática (SHANE, 2019).

A hipercalcemia ocorre quando a entrada de cálcio na circulação excede sua excreção pela urina ou deposição nos ossos. Tal alteração pode ser provocada por diversas causas, tais como hiperparatireoidismo, doença renal crônica e hipervitaminose D. Ingestão elevada de cálcio, isoladamente, raramente provoca hipercalcemia devido ao mecanismo de regulação do organismo, porém pode ser um fator causador em indivíduos com filtração glomerular reduzida (SHANE, 2018b). Tais condições não foram investigadas nesse participante, impossibilitando definir a presença ou ausência de causas alternativas. Sendo assim, a pergunta 5 foi respondida como “desconhecido”.

O score total do indivíduo 1A.6 demonstrou uma possível relação de causalidade entre a hipercalcemia apresentada na etapa Tratamento e o uso de *B. forficata*, *E. arvense* e *E. mulungu*.

#### 4.4.7 Elevação na concentração sérica de Gama-GT (GGT)

O Quadro 20 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas ao participante que apresentou elevação de GGT, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por ele durante a etapa Tratamento. Para esse indivíduo, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o score total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 33.

**Quadro 20** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com elevação na concentração sérica de GGT submetido ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1A.8	<i>E. mulungu</i> 300 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Chá de canela em casca 1 vez/dia, uso frequente (não diário)
		Chá de erva cidreira, 1 vez/dia, uso frequente (não diário)
		Chá de canela com gengibre, 1 vez/dia, uso frequente (não diário)

**Tabela 33** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação na concentração sérica de GGT observada no indivíduo 1A.8 (Subgrupo EA++).

Indivíduo	1A.8
Evento adverso	Elevação de GGT
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Para *E. mulungu* e *M. officinalis* não foram encontrados estudos relacionando seu uso a alterações na concentração sérica de GGT. Em um ensaio clínico randomizado controlado de extrato de *M. officinalis* em indivíduos saudáveis não foi observada alteração significativa nos níveis séricos dessa enzima, independente da concentração do extrato (NOGUCHI-SHINOHARA et al., 2015), assim como em estudo clínico duplo-cego com comprimidos de *M. officinalis* e *Valeriana officinalis* em indivíduos saudáveis (CERNY

& SCHMID, 1999). Por esse motivo, a pergunta 1 foi respondida negativamente. Observou-se o retorno aos valores normais de GGT com a suspensão do uso das drogas vegetais, favorecendo a relação de causalidade questionada na pergunta 3.

O uso de outras substâncias não foi considerado uma causa alternativa para a elevação de GGT observada, o participante relatou ter feito uso de chás de canela, erva cidreira e gengibre, espécies vegetais sem evidências científicas de serem causadoras de tal EA.

1A.8 se trata de uma mulher de 50 anos, com peso normal (IMC=24,61 kg/m<sup>2</sup>), não tabagista, que buscou atendimento devido à insônia e dores na coluna. Relatou histórico de ocorrência de diverticulite há dois anos, e consumo de um cálice de vinho a cada 15 dias.

Elevação em GGT é observada em quadros de hepatite alcoólica, acompanhada de elevação da bilirrubina sérica, da razão normalizada internacional (RNI), de AST e ALT (com uma razão AST/ALT  $\geq 2$ ), e leucocitose (FRIEDMAN, 2019a). Coledocolitíase também se manifesta clinicamente com elevação de GGT, bilirrubina e fosfatase alcalina (ARAIN; FREEMAN; AZEEM, 2019). Essa participante não apresentou valores anormais de bilirrubina (0,35 mg/dL), RNI (1,1), contagem de leucócitos (3700/ $\mu$ L) e fosfatase alcalina (89 U/L). Houve elevação em AST (51 U/L) e ALT (64 U/L), porém a razão entre ambas transaminases foi igual a 0,8. Além disso, a quantidade de álcool utilizada, correspondente a cerca de 14 g quinzenalmente, não representa um fator de risco para complicações hepáticas (FRIEDMAN, 2019b).

Não foi possível afirmar a existência de uma causa alternativa para a elevação de GGT detectada, porém a ausência de uma investigação clínica aprofundada reforça o desconhecimento dessa causa. Por essa razão, a questão 5 do Algoritmo de Naranjo recebeu a resposta “desconhecido”, resultando em score igual a 4, representativo de uma possível relação de causalidade entre a elevação de GGT e as drogas vegetais prescritas.

#### 4.4.8 Diminuição na contagem de plaquetas

O Quadro 21 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas ao participante que apresentou trombocitopenia, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por ele durante a etapa Tratamento.

**Quadro 21** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com diminuição na contagem de plaquetas submetido ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1A.3	<i>E. mulungu</i> 250 mg + <i>M. officinalis</i> 200 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Dipirona + orfenadrina + cafeína (Dorflex), usou por 2 dias, não informou posologia
		Carisoprodol + diclofenaco sódico + paracetamol + cafeína (Torsilax), usou por 2 dias, não informou posologia
		Dipirona + mucato de isometepteno + cafeína (Neosaldina), usou por 2 dias, não informou posologia

Para esse indivíduo, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o score total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 34.

**Tabela 34** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para trombocitopenia observada no indivíduo 1A.3 (Subgrupo EA++).

Indivíduo	1A.3
Evento adverso	Trombocitopenia
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	S (-1)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>3</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Não foram encontrados estudos com *E. mulungu* relatando alterações hematológicas. A busca realizada na literatura resultou em um ensaio com outra espécie (*Erythrina senegalensis* DC), em que a avaliação da toxicidade oral sub-crônica em

animais demonstrou elevação não estatisticamente significativa na contagem de plaquetas (ATSAMO et al., 2011).

Em ensaio clínico randomizado controlado de extrato de *M. officinalis* em indivíduos saudáveis não foi encontrada alteração significativa nos parâmetros sanguíneos avaliados, incluindo a contagem de plaquetas (NOGUCHI-SHINOHARA et al., 2015). O mesmo foi observado por Cerny e Schmid (1999), em um ensaio clínico duplo-cego, controlado, multicêntrico, de comprimidos de *M. officinalis* e *Valeriana officinalis* em indivíduos saudáveis. Dessa maneira, a pergunta 1 do Algoritmo de Naranjo foi respondida negativamente.

Com relação às causas alternativas, o participante 1A.3, que declarou não consumir bebida alcoólica, relatou uso durante a etapa Tratamento de um medicamento contendo diclofenaco sódico e paracetamol, por um intervalo curto de tempo, sem informar a posologia (Quadro 21). O paracetamol é um dos medicamentos causadores de trombocitopenia imune induzida por medicamentos, que ocorre comumente com medicamentos usados intermitentemente, e raramente com aqueles de uso contínuo (ARNOLD & CUKER, 2019). O diclofenaco, por sua vez, está relacionado à ocorrência de trombocitopenia em uma pequena parcela da população, identificada por meio de farmacovigilância pós-comercialização e/ou relato de casos (UPTODATE, 2018d). Apesar do desconhecimento da posologia, e do uso desses medicamentos por apenas 2 dias, foram considerados causas alternativas para a alteração laboratorial observada, motivo pelo qual a questão 5 foi respondida afirmativamente.

O score final obtido com a aplicação do Algoritmo de Naranjo foi igual a 3, demonstrando uma possível relação de causalidade entre a diminuição na contagem de plaquetas observada e as espécies vegetais *E. mulungu* e *M. officinalis*.

#### 4.4.9 Elevação do tempo de protrombina (TP)

O Quadro 22 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas ao participante que apresentou elevação de TP, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por ele durante a etapa Tratamento. Para esse indivíduo, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o score total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 35.

**Quadro 22** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com elevação do tempo de protrombina submetido ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1A.11	<i>C. scolymus</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	Vitamina C 1g 1 cápsula/dia, iniciou uso na etapa Tratamento e usou durante toda essa etapa
		Zinco + magnésio + vitamina B6 (ZMA) 60g 2 cápsulas/dia, iniciou uso na etapa Tratamento e usou durante toda essa etapa
		Leucina + isoleucina + valina (BCAA) 10mg 2 cápsulas/dia, iniciou uso na etapa Tratamento e usou durante toda essa etapa
		Glutamina 10mg 1 cápsula/dia, iniciou uso na etapa Tratamento e usou durante toda essa etapa
		<i>Tribulus terrestris</i> 500mg, 2 cápsulas/dia, iniciou uso na etapa Tratamento e usou durante toda essa etapa
		Desogestrel + etinilestradiol (Gracial) 1 comprimido/dia, uso contínuo há 14 anos

**Tabela 35** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para elevação do tempo de protrombina (TP) observada no indivíduo 1A.11 (Subgrupo EA++).

Indivíduo	1A.11
Evento adverso	Elevação de TP
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

A pergunta 1 do Algoritmo de Naranjo foi respondida negativamente. Pacientes com hepatite C crônica e níveis elevados de transaminase tratados durante 12 semanas

com 3200 mg/dia de extrato padronizado das folhas de *C. scolymus* não apresentaram alteração no tempo de protrombina nas análises feitas após 4, 8 e 12 semanas de tratamento (HUBER et al., 2009). Não foram encontradas evidências relatando atividade de *E. mulungu* sobre o tempo de protrombina. A busca realizada resultou em um estudo *in vitro*, no qual foi demonstrada a capacidade de substâncias extraídas de outra espécie, *E. variegata*, em prolongar o tempo de protrombina de plasma humano (NAKAGAKI et al., 1996).

O participante 1A.11 utilizou medicamentos, suplementos e plantas medicinais na etapa Tratamento para os quais não foram encontradas evidências na literatura relacionando seu uso à alteração laboratorial observada. Trata-se de uma paciente do sexo feminino, com 29 anos de idade, não tabagista, peso normal, que buscou atendimento motivada por crises de enxaqueca. Relatou histórico de arritmia, e consumo de 20 garrafas de cerveja semanalmente.

Alterações no TP, assim como dos níveis de albumina e bilirubina, são encontradas em quadros de comprometimento da função sintética hepática (FRIEDMAN, 2018a). A participante 1A.11 apresentou concentrações normais de albumina (3,9 g/dL) e bilirrubina total, direta e indireta (0,57 mg/dL; 0,40 mg/dL e 0,17 mg/dL, respectivamente) na etapa Tratamento. Sabe-se que quando são observadas anormalidades isoladas do TP, a causa não é hepática (FRIEDMAN, 2018a).

TP prolongado e tempo de tromboplastina parcial ativado normal, como observado em 1A.11, caracterizam um quadro sugestivo de deficiência ou inibição dos fatores da via extrínseca da coagulação (MA, 2019). Tais condições não foram investigadas, impossibilitando a atribuição de uma causa alternativa à alteração observada. Nenhum outro EA foi observado para esse indivíduo, e os valores de TP retornaram ao normal na etapa Pós-tratamento. Dessa maneira, a pergunta 5 foi respondida como “desconhecido”, resultando em um score final indicativo de uma possível relação de causalidade entre as espécies vegetais utilizadas e a elevação de TP.

#### 4.4.10 Proteinúria

O Quadro 23 descreve as drogas vegetais, e suas respectivas posologias, prescritas ao participante que apresentou proteinúria, bem como os medicamentos, suplementos, plantas medicinais e fitoterápicos utilizados por ele durante a etapa

Tratamento. Para esse indivíduo, as pontuações atribuídas na aplicação do Algoritmo de Naranjo, o score total e a relação de causalidade estão apresentados na Tabela 36.

**Quadro 23** – Drogas vegetais prescritas, medicamentos, plantas medicinais e outros produtos utilizados durante a etapa Tratamento pelo indivíduo com proteinúria submetido ao Algoritmo de Naranjo.

Indivíduo	Droga vegetal prescrita - posologia	Medicamento, suplemento alimentar, planta medicinal e/ou fitoterápico utilizados na etapa Tratamento
1A.13	<i>P. edulis</i> 250 mg + <i>E. mulungu</i> 250 mg - 1 cápsula 2 vezes/dia	-

**Tabela 36** – Aplicação do Algoritmo de Naranjo para proteinúria observada no indivíduo 1A.13 (Subgrupo EA++).

Indivíduo	1A.13
Evento adverso	Proteinúria
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	N (0)
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	S (+2)
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	S (+1)
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	D (0)
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	D (0)
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	D (0)
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	D (0)
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	D (0)
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	D (0)
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	S (+1)
<b>Score total</b>	<b>4</b>
<b>Causalidade</b>	<b>Possível</b>

Notas: S = Sim; N = Não; D = Desconhecido

Não foram encontrados estudos com *P. edulis* e *E. mulungu* relatando proteinúria. A busca realizada na literatura resultou em ensaios com outras espécies (*Passiflora alata* Curtis e *Erythrina senegalensis* DC), em que a avaliação da toxicidade oral em animais não demonstrou alterações significativas na eliminação urinária de proteínas (ATSAMO et

al., 2011; BOEIRA et al., 2010). Por essa razão, a pergunta 1 do Algoritmo de Naranjo foi respondida negativamente.

Quanto às causas alternativas, o participante 1A.13 relatou não ter usado nenhuma outra substância ou medicamento durante a etapa Tratamento. Trata de uma paciente do sexo feminino, com 46 anos de idade à época da avaliação, 76 kg, sem histórico pessoal e familiar de problemas renais ou do trato urinário, e que buscou a instituição devido a queixas de perda de memória.

Não foram observados valores anormais para concentração sérica de albumina e creatinina, bem como para a taxa de filtração glomerular, e não foi relatado o uso de nenhuma substância que poderia produzir um resultado falso positivo. Com a interrupção do uso das drogas vegetais sob investigação, observou-se o retorno aos valores normais, caracterizando uma proteinúria transitória. Sua ocorrência está relacionada à febre, prática de exercícios, e infecções sintomáticas do trato urinário, apresentando excreção de proteínas inferior a 1g/dia (ROVIN, 2018). Uma vez que a proteinúria seja identificada como transitória, não há necessidade de novas avaliações, e desconsidera-se a ocorrência de doença renal (RADHAKRISHNAN, 2018).

A paciente 1A.13 apresentou uma concentração de proteínas na urina igual a 0,63 g/L, alegou não praticar atividades físicas, e não relatou sintomas de problemas de saúde durante a etapa Tratamento. Apesar de caracterizada como transitória, a proteinúria observada não teve suas causas investigadas, motivo pelo qual a pergunta 5 do algoritmo foi respondida como “desconhecido”. O score final da participante 1A.13 foi igual a 4, representando uma possível relação de causalidade entre a proteinúria e as drogas vegetais prescritas.

O levantamento do perfil sócio-demográfico dos participantes do estudo evidenciou uma maior prevalência de indivíduos do sexo feminino, idade média de 46 anos, nível superior de escolaridade completo, vínculo empregatício formal e com acesso aos planos de saúde. No aspecto clínico, observou-se a predominância de indivíduos com peso e FC normais, normotensos, não usuários de tabaco e de substâncias ilícitas, que buscaram o serviço de saúde para tratamento de uma única queixa de saúde, sendo depressão e ansiedade as principais causas. Metade deles consome regularmente bebida alcoólica, em sua maioria uma vez por semana. Essa população apresentou um perfil farmacoterapêutico caracterizado por uma prevalência elevada de uso de medicamentos, ausência de polifarmácia, e pela prática de utilização diária de plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos com finalidade terapêutica, pela maioria dos seus representantes.

Após o uso das 12 drogas vegetais sob investigação, em diversas combinações e dosagens, alterações laboratoriais indicativas de comprometimento hematológico, hepático, metabólico e renal foram observadas na maioria dos participantes. Tratam-se de EA de grau 1 de toxicidade, de acordo com WHO-TGS, com predominância de elevação na concentração sérica de amilase, seguida por hipomagnesemia e hematuria. A suspensão do uso desses produtos nos indivíduos comprometidos por EA resultou em retorno aos parâmetros laboratoriais normais na menor parte dos participantes. O maior número de indivíduos continuou apresentando alterações laboratoriais correspondentes a EA de grau 1 e 2 de toxicidade.

A avaliação da causalidade demonstrou uma possível relação entre hiperamilasemia; hipomagnesemia; hematuria; elevação na concentração sérica de TGO, TGP e GGT; hiperglicemia; hipocalcemia; hipercalcemia; trombocitopenia; elevação do tempo de protrombina; proteinúria e as espécies vegetais *B. forficata*, *C. longa*, *C. scolymus*, *E. arvense*, *E. mulungu*, *M. chamomilla*, *M. officinalis*, *P. edulis*, *P. niruri* e *Z. officinale*. Mesmo com a longa tradição de uso dessas plantas medicinais, não foram encontrados relatos na literatura atribuindo tais alterações ao seu uso.

Por sua vez, as plantas medicinais *M. ilicifolia* e *M. glomerata*, utilizadas por 4 e 1 indivíduos, respectivamente, não estiveram relacionadas a ocorrência de qualquer alteração laboratorial correspondente a um EA.

A aplicação do Algoritmo de Naranjo nos EA observados não evidenciou eventos definidos ou prováveis, porém nos permitiu caracterizar como “possíveis” suas relações de causalidade com as drogas vegetais investigadas. Uma relação “possível” corresponde ao menor nível de atribuição de causalidade entre um EA e um produto sob investigação, uma vez que a categoria inferior, chamada de “duvidosa” representa os eventos relacionados a fatores distintos do medicamento sob suspeita (NARANJO et al., 1981). Sendo assim, os EA foram categorizados como possivelmente provocados pelas drogas vegetais prescritas devido à relação temporal existente entre o uso dos produtos e a sua ocorrência. Os demais requisitos para fortalecer a relação de causalidade, e torná-la provável ou definida, como o EA se tratar de uma resposta conhecida ao medicamento, não foram identificados no presente estudo. A melhora do EA com a suspensão do uso do produto seguida do reaparecimento mediante reexposição não foi avaliada, por não estar contemplada nos objetivos do estudo.

Os resultados obtidos com a abordagem individual proposta pelo Algoritmo de Naranjo foram corroborados pela análise global dos participantes, na qual as comparações estatísticas das médias/medianas (variáveis quantitativas) e das frequências relativas (variáveis categóricas) dos parâmetros avaliados entre as diferentes etapas não apresentaram significância estatística. Demonstrou-se a segurança do uso das espécies vegetais empregadas no presente estudo, na população investigada e nas condições experimentais empregadas.

O presente estudo ressaltou a importância de monitorar a ocorrência de EA em indivíduos em uso de plantas medicinais, e expandir as ações de Farmacovigilância a esses produtos. Além disso, os resultados demonstram que o emprego do WHO-TGS na detecção de EA, e do Algoritmo de Naranjo na avaliação de sua causalidade, corresponde a uma estratégia útil e eficaz para otimizar os benefícios e minimizar os riscos dessa terapia na prática clínica, contribuindo para o uso racional de plantas medicinais.

Como perspectivas, recomenda-se a condução de ensaios clínicos controlados, duplo-cego, randomizados, empregando as drogas vegetais detectadas como “possíveis” causadoras dos EA observados no presente estudo, a fim de aprofundar a investigação dos dados obtidos.

## 6 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

---

Declaro que não possuo conflitos de interesse com a instituição onde o estudo foi realizado, com o profissional médico colaborador, com o laboratório de análises clínicas e com a farmácia de manipulação que participaram da realização desse estudo.

ABDUL-HAMID, M. et al. Cypermethrin-induced histopathological, ultrastructural and biochemical changes in liver of albino rats: the protective role of propolis and curcumin. **Beni-suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 160-173, jun. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314853516301664?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 set. 2018.

ABREU, P. F.; REQUIÃO-MOURA, L. R.; SESSO, R. Avaliação diagnóstica de hematúria. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 158-163, set. 2007.

ACHTERBERGH, R. et al. Thrombocytopenia in a nutshell. **The Lancet**, [s.l.], v. 379, n. 9817, p. 776-778, fev. 2012. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61643-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61643-7/fulltext)>. Acesso em: 25 jul. 2018.

ADEMILUYI, A. O. et al. Attenuation of gentamycin-induced nephrotoxicity in rats by dietary inclusion of ginger (*Zingiber officinale*) and turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes. **Nutrition and Health**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 209-218, out. 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0260106013506668>>. Acesso em: 05 ago. 2018.

AGUIRRE, N. G. et al. Pluripatología, polifarmacia, complejidad terapéutica y uso adecuado de la medicación. **Revista Clínica Española**, [s.l.], v. 217, n. 5, p. 289-295, 2017.

AKBARZADEH, T. et al. Liver tonics: review of plants used in iranian traditional medicine. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 170-181, 2015.

ALI, D. A. et al. Histological, ultrastructural and immunohistochemical studies on the protective effect of ginger extract against cisplatin-induced nephrotoxicity in male rats. **Toxicology and Industrial Health**, [s.l.], v. 31, n. 10, p. 869-880, 3 abr. 2013. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233713483198>>. Acesso em: 03 jun. 2018.

ALI, H.; HOUGHTON, P. J.; SOUMYANATH, A.  $\alpha$ -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 107, n. 3, p. 449-455, out. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874106001863?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 ago. 2018.

ALPER, B. S.; MALONE-MOSES, M.; MANHEIMER, E. W. Point-of-care application of: 'Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients. **European Journal of Integrative Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 5, p.621-622, out. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382016303535?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 set. 2018.

AL-SNAFI, A. E. The pharmacology of *Equisetum arvense*- A review. **IOSR Journal of Pharmacy**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 31-42, fev. 2017.

AMALRAJ, A. et al. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 205-233, abr. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411016300293?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ARAB, L. Epidemiologic challenges in the study of the efficacy and safety of medicinal herbs. **Public Health Nutrition**, [s.l.], v. 3, n. 4A, p. 453-457, 2000.

ARAIN, M. A.; FREEMAN, M. L.; AZEEM, N. **Cholelithiasis: clinical manifestations, diagnosis, and management**. UpToDate. 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/cholelithiasis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=Cholelithiasis&source=search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cholelithiasis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=Cholelithiasis&source=search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 04 dez. 2019.

ARGYROPOULOS, D.; MÜLLER, J. Changes of essential oil content and composition during convective drying of lemon balm (*Melissa officinalis* L.). **Industrial Crops and Products**, [s.l.], v. 52, p. 118-124, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669013005724?via%3Dihub>>. Acesso em: 09 jul. 2018.

ARNOLD, D. M.; CUKER, A. **Drug-induced immune thrombocytopenia**. UpToDate. 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia?search=thrombocytopenia&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia?search=thrombocytopenia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)>. Acesso em: 04 dez. 2019.

ARNOLD, D. M. et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 169-176, jan. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.12052>>. Acesso em: 26 jul. 2018.

ARNOLD, J. et al. A young woman with petechiae. **The Lancet**, [s.l.], v. 352, n. 9128, p. 618-618, ago. 1998. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)05194-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)05194-0/fulltext)>. Acesso em: 25 jul. 2018.

ARROYO-ACEVEDO, J. et al. Estudio de toxicidad a 28 días del extracto atomizado de rizoma de *Curcuma longa* (A4R), lores de *Cordia lutea* (A4F) y hojas de *Annona muricata* (A4L) en un modelo murino. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 31-37, 2016.

ASARE, G. A. et al. Genotoxicity, cytotoxicity and toxicological evaluation of whole plant extracts of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae). **Genetics and Molecular Research**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 100-111, 2012. Disponível em: <<http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2012/vol11-1/pdf/gmr1315.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

ASARE, G. A. et al. Male rat hormone imbalance, testicular changes and toxicity associated with aqueous leaf extract of an antimalarial plant: *Phyllanthus niruri*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 51, n. 6, p. 691-699, 9 abr. 2013. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.764325>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

ASGARPANAH, J.; ROOHI, E. Phytochemistry and pharmacological properties of *Equisetum arvense* L. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s.l.], v. 6, n. 21, p.3689-3693, 9 jun. 2012. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/235671908\\_Phytochemistry\\_and\\_pharmacological\\_properties\\_of\\_Equisetum\\_arvense\\_L](https://www.researchgate.net/publication/235671908_Phytochemistry_and_pharmacological_properties_of_Equisetum_arvense_L)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

ATSAMO, A. D.; NGUELEFACK, T. B.; DATTÉ, J. Y.; KAMANYIA, A. Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 134, p. 697–702, 2011.

AVALLONE, R. et al. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 59, n. 11, p. 1387-1394, jun. 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295200002641?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

AWAD, R. et al. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *In vitro* measure of GABA transaminase activity. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 23, n. 8, p. 1075-1081, ago. 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.2712>>. Acesso em: 09 jul. 2018.

AZUNO, Y. et al. Thrombocytopenia induced by *Jui*, a traditional Chinese herbal medicine. **The Lancet**, [s.l.], v. 354, n. 9175, p. 304-305, jul. 1999. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(99\)01336-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(99)01336-7/fulltext)>. Acesso em: 25 jul. 2018.

BAGALKOTKAR, G. et al. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s.l.], v. 58, n. 12, p.1559-1570, dez. 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1211/jpp.58.12.0001>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

BAK, M. et al. 6-Shogaol-rich extract from ginger up-regulates the antioxidant defense systems in cells and mice. **Molecules**, [s.l.], v. 17, n. 7, p. 8037-8055, 4 jul. 2012. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/17/7/8037>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2010000600027&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 30 jan. 2018.

BALLIETT, M.; BURKE, J. R. Changes in anthropometric measurements, body composition, blood pressure, lipid profile, and testosterone in patients participating in a low-energy dietary intervention. **Journal of Chiropractic Medicine**, [s.l.], v. 12, p. 3-14, 2013.

- BARACHO, N. C. do V. et al. Study of acute hepatotoxicity of *Equisetum arvense* L. in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, [s.l.], v. 24, n. 6, p. 449-453, dez. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502009000600005&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502009000600005&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 15 ago. 2018.
- BARBALHO, S. M. et al. Effects of *Passiflora edulis* on the metabolic profile of diabetic wistar rat offspring. **Journal of Medicinal Food**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1490-1495, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2010.0318>>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BARDI, D. A. et al. *In vivo* evaluation of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2013, p. 1-10, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/918460/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
- BARONE, G. W. et al. Drug interaction between St. John's Wort and cyclosporine. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 34, p. 1013-1016, set. 2000.
- BARONE, G. W. et al. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. **Transplantation**, [s.l.], v. 71, n. 2, p. 239-241, 27 jan. 2001.
- BARRETT, B. Themes of holism, empowerment, access and legitimacy define complementary, alternative and integrative medicine in relation to conventional biomedicine. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 937-947, 2003.
- BARTELS, E. M. et al. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Osteoarthritis and Cartilage**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 13-21, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S106345841401276X?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 set. 2018.
- BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. **Molecules**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.4567-4598, 3 jun. 2011. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/16/6/4567>>. Acesso em: 10 ago. 2018.
- BECKER, F. et al. Temozolomide-induced liver damage. **Strahlentherapie Und Onkologie**, [s.l.], v. 190, n. 4, p.408-410, 24 jan. 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00066-013-0519-7>>. Acesso em: 23 ago. 2018.
- BENT, S. et al. The relative safety of ephedra compared with other herbal products. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 138, n. 6, p. 468-471, 2003.
- BHAT, J. U. et al. Antiepileptic activity of the whole plant extract of *Melissa officinalis* in swiss albino mice. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 886-889, 2012.
- BHATTACHARJEE, R.; SIL, P. C. Protein isolate from the herb, *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae), plays hepatoprotective role against carbon tetrachloride induced liver damage via its antioxidant properties. **Food and Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 45, n. 5,

p. 817-826, maio 2007. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869150600319X?via%3Dihub7>>.  
Acesso em: 16 ago. 2018.

BIANCHI, A. et al. Rhabdomyolysis caused by *Commiphora mukul*, a natural lipid-lowering agent. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 38, p. 1222-1225, jul./ago. 2004.

BILGI, N. et al. Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 44, p. 926-928, maio 2010.

BISWAS, S. et al. Ameliorative effect of two Ayurvedic herbs on experimentally induced arsenic toxicity in calves. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 197, p. 266-273, fev. 2017.

BOEIRA, J. M. et al. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 128, n. 2, p.526-532, mar. 2010.

BOIM, M. A.; HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. **International Brazilian Journal of Urology**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.657-664, dez. 2010. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-55382010000600002&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382010000600002&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 16 ago. 2018.

BOLKENT, S. et al. Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: A morphological and biochemical study. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 99, n. 3, p.391-398, jul. 2005.

BORGES, M. Ensaios clínicos em medicamentos. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, [s.l.], II Série, n. 24, p. 57-63, mar. 2013.

BOULLATA, J. I.; MCDONNELL, P. J.; OLIVA, C. D. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing Willow Bark. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 37, p. 832-835, jun. 2003.

BOUNIHI, A. et al. *In vivo* potential anti-inflammatory activity of *Melissa officinalis* L. essential oil. **Advances in Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 2013, p.1-7, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/aps/2013/101759/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BRASIL. **8ª Conferência Nacional de Saúde**: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde, 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 357, de 28 de fevereiro de 2002. Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica" ou que não possuam registro na Anvisa. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 de março 2002a. nº 42. Seção 1, p. 47.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de maio 2014a. nº 90. Seção 1, p. 58.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Memento fitoterápico: Farmacopeia Brasileira**. Brasília, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de março 2010a. nº 46. Seção 1, p. 52.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de maio 2014b. Seção 1, p. 52.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 356, de 28 de fevereiro de 2002. Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Kava-Kava (*Piper methysticum* L.) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica" ou que não possuam registro na Anvisa. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 de março 2002b. nº 42. Seção 1, p. 47.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Saúde. Brasília, **MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**, 6 mar. 2009a. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms\\_relacao\\_plantas\\_medicinais\\_sus\\_0603.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf)>. Acesso em: 29 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 dez. 2012a. nº 112 Seção 1, p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, **O SUS das práticas integrativas: fitoterapia**, 24 maio 2017a. Disponível em: <[http://dab.sau.gov.br/portaldab/noticias.php?conteudo=\\_&cod=2372](http://dab.sau.gov.br/portaldab/noticias.php?conteudo=_&cod=2372)>. Acesso em: 25 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Tabela 1: Casos de Intoxicação por Plantas por Unidade Federada, Segundo Circunstâncias Registrado em 2016**. Disponível em: <

<https://sinitox.icict.fiocruz.br/tabela-1-casos-de-intoxicaçao-por-plantas-por-unidade-federada-segundo-circunstancias-registrado-2>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010. Constitui Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - COMAFITO. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 maio 2010b. Seção 1, n. 90. p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 novembro 1998b. Seção 1, n. 215-E. p. 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS**. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnmpf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. 2009b. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CIPLAN nº 8, de 8 de março de 1988. Implanta a prática da fitoterapia nos serviços de saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 março 1988. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Série A. Normas e Manuais Técnicos/Cadernos de Atenção Básica, n. 16. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso**. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde: uma realidade no SUS. **Revista Brasileira Saúde da Família**, Brasília, v. 9, Ed. Especial, p. 20-25, maio 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Série A. Normas e Manuais Técnicos/Cadernos de Atenção Básica, n. 31. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: RENAME 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Série C. Projetos, Programas e Relatórios. Brasília: Ministério da Saúde, 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências, Brasil, grandes regiões e Unidades da Federação. IBGE: Rio de Janeiro, 2015b.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**: ciclos de vida, Brasil e grandes regiões. IBGE: Rio de Janeiro, 2015c.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. IBGE, Rio de Janeiro, 2014c.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2016**: educação 2016. IBGE: Rio de Janeiro, 2017c.

BRASIL. **Relatório final da 10ª Conferência Nacional de Saúde**, Brasília-DF, de 02 a 06 de setembro de 1996. Brasília: Ministério da Saúde, 1998a.

BRASIL. Saúde. **Uso de plantas medicinais e fitoterápicos sobe 161%**. 22 jun. 2016b. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/06/uso-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-sobe-161>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

BRASILEIRO, B. G. et al. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no "Programa de Saúde da Família". **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Governador Valadares, MG, v. 44, n. 4, p. 629-636, out./dez. 2008.

BREIDENBACH, T. et al. Profound drop of cyclosporin a whole blood trough levels caused by St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*). **Transplantation**, [s.l.], v. 69, n. 10, p. 2229-2230, 27 maio 2000.

BROITMAN, M. **Perfil dos pacientes, em geral e HIV positivos, atendidos em uma unidade de práticas integrativas e complementares da rede municipal de São Paulo**. 2011. 95 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 3-17, 2013.

BURDEN, S. et al. Hyperamylasemia: pathognomonic to pancreatitis? **BMJ Case Reports**, [s.l.], v. 2013, p. 1-2, out. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez49.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC3822262/pdf/bcr-2013-009567.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

CABRAL, M. E. G. S. **Usuários de práticas corporais: qualidade de vida e motivos de procura pelas práticas integrativas e complementares**. 2015. 29 f. Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva)-Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2015.

CANADA. Recalls and safety alerts. **Health Canada advises consumers not to use the products containing aristolochic acid**. 26 jul. 2004. Disponível em: <[http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/13176a-eng.php?\\_ga=2.231308895.1571869798.1517595239-1250436993.1517595239](http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/13176a-eng.php?_ga=2.231308895.1571869798.1517595239-1250436993.1517595239)>. Acesso em: 2 fev. 2018.

CANTARELLI, A. P. **Estudo da utilização de plantas medicinais pelos usuários do SUS e das práticas dos profissionais de saúde de Doutor Maurício Cardoso em relação à fitoterapia**. 2012. 69 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Gestão em Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 23, n. 2, p. 379-385, mar./abr. 2013.

CARVALHO, A. C. B. et al. The brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 212, p.29-35, fev. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411731797X?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 set. 2018.

CARVALHO, E. M. et al. Efficacy and safety of cumaru syrup as complementary therapy in mild persistent asthma: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 629-637, out./dez. 2012.

CASES, J. et al. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 211-218, 17 dez. 2010. Disponível em: <<https://content.iospress.com/articles/mediterranean-journal-of-nutrition-and-metabolism/mnm4-3-09>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

CERNY, A.; SCHMID, K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers ( a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). **Fitoterapia**, v. 70, p. 221-228, 1999.

CHAUDHRY, H. M. et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, p. 605-616, 2016.

CHEHUEN NETO, J. A. et al. Uso e compreensão da medicina alternativa e complementar pela população de Juiz de Fora. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 36, n. 4, p. 266-276, out./dez. 2010.

CIKLA, U. et al. An *Atropa belladonna* L. poisoning with acute subdural hematoma. **Human & Experimental Toxicology**, [s.l.], v. 30, n. 12, p. 1998-2001, 3 maio 2011. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327111407225>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **O exercício do cuidado farmacêutico**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2006. 396 p.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013**. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2018.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2015 [1ª edição]. 84 p.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S do. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 15, n. 3, p. 272-278, jul./set. 2005.

CORRER, Cassyano J. Coleta e organização de dados do paciente. In: CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 272-294.

COSTA, V. et al. Comparison of the morphology, anatomy, and chemical profile of *Mikania glomerata* and *Mikania laevigata*. **Planta Medica**, [s.l.], v. 84, n. 03, p.191-200, 19 set. 2017. Disponível em: < <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-119226> >. Acesso em: 18 de set. 2018

CRAVOTTO, G. et al. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [s.l.], v. 35, p.11-48, 2010.

CRESTANI, S. et al. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. **Vascular Pharmacology**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.57-63, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189109000391?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 de set. 2018

CRUCES, I. L. et al. Plantas medicinais no controle de urolitíase. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 15, n. 4, supl. 1, p. 780-788, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722013000500020&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722013000500020&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 31 ago. 2018.

CUNHA, A. M. da et al. Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 37-41, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711309001676?via%3Dihu>>. Acesso em: 27 jul. 2018.

CZELUSNIAK, K. E. et al. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 14, n. 2, p. 400-409, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722012000200022](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722012000200022)>. Acesso em: 18 set. 2018.

DAILY, J. W. et al. Efficacy of ginger for treating type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Ethnic Foods**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 36-43, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352618115000086?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

DAMASCENO, D. C.; VOLPATO, G. T.; CALDERON, I. de M. P.; AGUILAR, R.; RUDGE, M. V. C. Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. **Phytomedicine**, v. 11, p. 196–201, 2004.

DE BONA, A. P. et al. Estudo fitoquímico e análise mutagênica das folhas e inflorescências de *Erythrina mulungu* (Mart. ex Benth.) através do teste de micronúcleo em roedores. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 14, n. 2, p. 344-351, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722012000200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722012000200014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 ago. 2018.

DE FRATES, L. J. et al. Antimuscarinic intoxication resulting from the ingestion of moonflower seeds. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 39, p. 173-176, jan. 2005.

DE LIMA, L. O.; VOSGERAU, M. Z. da S.; GOMES, E. C. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos a base de espécies vegetais base de espécies vegetais. **Vigilância Sanitária em Debate**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.105-115, 2015.

DE MORAES, E. A.; REMPEL, C.; PÉRICO, E.; STROHSCHOEN, A. A. G. Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes *Mellitus* tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de *Bauhinia forficata* Link. **ConScientiae Saúde**, v. 9, n. 4, p. 569-574, 2010.

DE SIMONI, C.; BENEVIDES, I.; BARROS, N. F. de. As práticas integrativas e complementares no SUS: realidade e desafios após dois anos de publicação da PNPIC. **Revista Brasileira Saúde da Família**, Brasília, v. 9, Ed. Especial, p. 70-76, maio 2008.

DEVARBHAVI, H. An update on drug-induced liver injury. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 247-259, set. 2012.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S.; SHARMA, A. Passiflora: a review update. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 94, n. 1, p. 1-23, set. 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874104000856?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

DISILVESTRO, R. A. et al. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. **Nutrition Journal**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 79-86, 26 set. 2012. Disponível em: <<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-11-79>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

DUARTE, M. R.; LIMA, M. P. Análise farmacopéica de amostras de camomila. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 89-92, jul./dez. 2003.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 112, p.4-29, out. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000232>>. Acesso em: 18 set. 2019.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, [s.l.], v. 356, p. 1255-1259, out. 2000.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in Pharmacology/Ethnopharmacology**, v. 4, p. 1-10, jan. 2014.

EL MORSY, E. M.; KAMEL, R. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 167-173, 22 set. 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2014.913066>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., folium**. 2011. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/12/WC500119942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/12/WC500119942.pdf)>. Acesso em: 23 ago. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium**. 2013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/08/WC500147189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/08/WC500147189.pdf)>. Acesso em: 29 ago. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma**. 2012. Disponível em:

<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2012/06/WC500128142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128142.pdf)>. Acesso em: 27 ago. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton), rhizoma.** 2017. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Herbal\\_monograph/2017/12/WC500240108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/12/WC500240108.pdf)>. Acesso em: 23 ago. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European Union herbal monograph on *Equisetum arvense* L.** 2015. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Herbal\\_monograph/2009/12/WC500018411.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2009/12/WC500018411.pdf)>. Acesso em: 23 ago. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting (CPMP/ICH/377/95).** Londres, 2006. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf)>. Acesso em: 5 fev. 2018.

FAGGION, S. A. et al. Anticonvulsant profile of the alkaloids (+)-erythravine and (+)-11- $\alpha$ -hydroxy-erythravine isolated from the flowers of *Erythrina mulungu* Mart ex Benth (Leguminosae–Papilionaceae). **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 441-446, mar. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505010007973?via%3Dihub> >. Acesso em: 16 jul. 2018.

FAKEYE, T. O.; PAL, A.; BAWANKULE, D. U.; YADAV, N. P.; KHANUJA, S. P. S. Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). **Phytotherapy Research**, [s.l.], v.23, n.3, p. 412–416, 2009.

FARCAS, A.; BOJITA, M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 353-358, set. 2009.

FATHALLAH, N. et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. **Drug Safety**, [s.l.], v. 38, n. 12, p.1153-1168, set. 2015a.

FATHALLAH, N. et al. Sulfasalazine-induced DRESS and severe agranulocytosis successfully treated by granulocyte colony-stimulating factor. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s.l.], v. 37, p. 563-565, 2015b.

FERREIRA, B. C. et al. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 6, n. 1, p. 33-43, 2009.

FERRO, D. Efeitos colaterais dos fitoterápicos. In: FERRO, Degmar. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 187-205.

FLAUSINO JUNIOR, O. et al. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 70, n. 1, p. 48-53, jan. 2007. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np060254j>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

FRIEDMAN, L. S. **Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests.** UpToDate. 2018a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?topicRef=3612&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?topicRef=3612&source=see_link)>. Acesso em: 16 jul. 2018.

FRIEDMAN, L. S. **Enzymatic measures of cholestasis eg, alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, gamma-glutamyl transpeptidase.** UpToDate. 2018b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/enzymatic-measures-of-cholestasis-eg-alkaline-phosphatase-5-nucleotidase-gamma-glutamyl-transpeptidase?topicRef=3576&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/enzymatic-measures-of-cholestasis-eg-alkaline-phosphatase-5-nucleotidase-gamma-glutamyl-transpeptidase?topicRef=3576&source=see_link)>. Acesso em: 23 jul. 2018.

FRIEDMAN, L. S. **Tests of the liver's biosynthetic capacity (eg, albumin, coagulation factors, prothrombin time).** UpToDate. 2018c. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/tests-of-the-livers-biosynthetic-capacity-eg-albumin-coagulation-factors-prothrombin-time?search=prothrombin%20time&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/tests-of-the-livers-biosynthetic-capacity-eg-albumin-coagulation-factors-prothrombin-time?search=prothrombin%20time&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)>. Acesso em: 23 jul. 2018.

FRIEDMAN, S. L. **Alcoholic hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis.** UpToDate. 2019a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Alcoholic%20hepatitis&source=search\\_result&selectedTitle=2~100&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Alcoholic%20hepatitis&source=search_result&selectedTitle=2~100&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 04 dez. 2019.

FRIEDMAN, S. L. **Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic fatty liver disease and alcoholic cirrhosis.** UpToDate. 2019b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcoholic-fatty-liver-disease-and-alcoholic-cirrhosis?search=alcoholic%20cirrhosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~77&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcoholic-fatty-liver-disease-and-alcoholic-cirrhosis?search=alcoholic%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=2~77&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 20 set. 2019.

FROOM, P.; RIBAK, J.; BENBASSAT, J. Significance of microhaematuria in young adults. **British Medical Journal**, [s.l.], v. 288, p. 20-22, jan. 1984.

GABR, S. A. et al. Biological activities of ginger against cadmium-induced renal toxicity. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s.l.], 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X17302139?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

GANZERA, M.; SCHNEIDER, P.; STUPPNER, H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. **Life Sciences**, [s.l.], v. 78, n. 8, p. 856-861, jan. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320505007927?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 jul. 2018.

GARCÍA-CORTÉS, M. et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 55, p. 683-691, 2011.

GARDINER, P. et al. Factors associated with herbal therapy use by adults in the United States. **Alternative Therapies**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 22-29, mar./abr. 2007.

GAVILÁN, M. C. G. et al. Caso de pancreatitis aguda tóxica por infusiones de cola de caballo. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [s.l.], v. 109, n. 4, p. 301-304, 2017.

GEORGE, J. N.; ARNOLD, D. M. **Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=thrombocytopenia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=thrombocytopenia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 24 jul. 2018.

GHOLAMI-AHANGARAN, M.; RANGSAZ, N.; AZIZI, S. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) effect on biochemical and pathological parameters of liver and kidney in chicken aflatoxicosis. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 54, n. 5, p. 780-787, 9 out. 2015. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2015.1080731>>. Acesso em: 10 set. 2018.

GOIÁS (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. **Centro Estadual de Referência em Medicina Integrativa e Complementar (CREMIC)**. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/?unidades=centro-de-especialidades-em-praticas-integrativas-e-complementares-cremic>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

GOLDENBERG, N. M.; WANG, P.; GLUECK, C. J. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. **Clinica Chimica Acta**, [s.l.], v. 332, n. 1-2, p. 11-19, jun. 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898103001293?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 set. 2018.

GOLTZMAN, D. **Diagnostic approach to hypocalcemia**. UpToDate. 2018a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia?search=Diagnostic%20approach%20to%20hypocalcemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia?search=Diagnostic%20approach%20to%20hypocalcemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 13 jul. 2018.

GOLTZMAN, D. **Etiology of hypocalcemia in adults**. UpToDate. 2018b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults?search=Diagnostic%20approach%20to%20hypocalcemia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults?search=Diagnostic%20approach%20to%20hypocalcemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)>. Acesso em: 13 jul. 2018.

GOMASE, V. S. et al. Metabolomics. **Current Drug Metabolism**, [s.l.], v. 9, p. 89-98, 2008.

GRIECO, A. et al. Severe cholestatic hepatitis due to temozolomide. **Medicine**, [s.l.], v. 94, n. 12, p. 1-3, mar. 2015. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201503040-00001>>. Acesso em: 17 ago. 2018.

GRIMMSMANN, T.; HIMMEL, W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, [s.l.], v. 18, p. 1206-1213, 2009.

GUIMARÃES-FILHO, M. A. C. et al. Pancreatite aguda: etiologia, apresentação, clínica e tratamento. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 61-69, jan./jun. 2009.

GUNAWAN-PUTERI, M. D.; KATO, E.; KAWABATA, J.  $\alpha$ -Amylase inhibitors from an Indonesian medicinal herb, *Phyllanthus urinaria*. **Journal of The Science of Food and Agriculture**, [s.l.], v. 92, n. 3, p. 606-609, fev. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jsfa.4615>>. Acesso em: 07 set. 2018.

GUPTA, S. C.; PATCHVA, S.; AGGARWAL, B. B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. **The Aaps Journal**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 195-218, jan. 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1208%2Fs12248-012-9432-8>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

GUTHRIE, B. et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 74, 10p., 2015.

HAMMOUD, D.; EL HADDAD, B.; ABDALLAH, J. Hypercalcaemia secondary to hypervitaminosis a in a patient with chronic renal failure. **West Indian medical journal**, [s.l.], v. 63, n. 1, p. 105-108, 2014.

HASHIM, A. et al. Antioxidant and  $\alpha$ -Amylase inhibitory property of *Phyllanthus virgatus L.*: an *In vitro* and molecular interaction study. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2013, p. 1-12, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/729393/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

HEIDARIAN, E.; SOOFINIYA, Y. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of aerial part of *Cynara scolymus* in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 13, p. 2717-2723, 4 jul. 2011.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, s. 2, p. 2-9, 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502005000800002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000800002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 16 nov. 2018.

HOOFNAGLE, J. H. et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. **Hepatology**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 240-252, 1995.

HOSPITAL OFERECE MEDICINA INTEGRATIVA PARA OS USUÁRIOS DO SUS. **O Hoje**, Goiânia, 13 mai. 2017. Disponível em: <<http://www.ohoje.com/noticia/cidades/n/133027/t/hospital-oferece-medicina-integrativa-para-os-usuarios-do-sus>>. Acesso em: 02 dez. 2019.

HOVSTADIUS, B. et al. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the swedish population 2005-2008. **BMC Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 10, n. 16, p. 1-8, 2010.

HUBER, R. et al. Artichoke leave extract for chronic hepatitis C – A pilot study. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 16, n. 9, p.801-804, set. 2009.

INKER, L. A.; PERRONE, R. D. **Assessment of kidney function**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=kidney%20function&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=kidney%20function&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 16 jul. 2018.

INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK. **ICTDR Investigator Manual**: appendices. 2003a. Disponível em: <[http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary\\_06\\_2003%20final.pdf](http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf)>. Acesso em: 3 jan. 2018.

INTERNATIONAL CENTERS FOR TROPICAL DISEASE RESEARCH NETWORK. **ICTDR Investigator Manual**: monitoring and reporting adverse events. 2003b. Disponível em: <[http://www.icssc.org/Documents/Resources/ICTDR\\_AE\\_Manual\\_February\\_6\\_2003\\_final.pdf](http://www.icssc.org/Documents/Resources/ICTDR_AE_Manual_February_6_2003_final.pdf)>. Acesso em: 3 jan. 2018.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. MSSO MedDRA Web-based browser. Versão 3.0. Ago. 2018.

JAIN, V. et al. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. **Maturitas**, [s.l.], v. 104, p.80-83, out. 2017.

JANDAGHI, P. et al. Lemon balm: a promising herbal therapy for patients with borderline hyperlipidemia – a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, [s.l.], v. 26, p. 136-140, jun. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229916300371?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

JEONG, T. -Y. et al. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 143, p. 884-888, 2012.

JIMÉNEZ-ARELLANES, M. A. et al. Medical plant extracts and natural compounds with a hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: a review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. 1141-1149, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764516304667?via%3Dihub>>. Acesso em: 11 set. 2018.

JONES, R. T. E. et al. Rare red rashes: a case report of levetiracetam-induced cutaneous reaction and review of the literature. **American Journal of Therapeutics**, [s.l.], v. 23, p. e944-e946, 2016.

JORDAN, S. A.; CUNNINGHAM, D. G.; MARLES, R. J. Assessment of herbal medicinal products: challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s.l.], v. 243, p. 198-216, 2010.

JOU, J.; JOHNSON, P. J. Nondisclosure of complementary and alternative medicine use to primary care physicians: findings from the 2012 national health interview survey. **Jama Internal Medicine**, [s.l.], v. 176, n. 4, p. 545-546, 1 abr. 2016. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2500061>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

KABBARA, W. K.; KORDAHI, M. C. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: a case report and review of the literature. **Journal of Infection and Public Health**, [s.l.], v. 8, p. 309-313, 2015.

KANDANDAPANI, S.; BALARAMAN, A. K.; AHAMED, H. N. Extracts of passion fruit peel and seed of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) attenuate oxidative stress in diabetic rats. **Chinese Journal of Natural Medicines**, [s.l.], v. 13, n. 9, p. 680-686, 2015.

KATO, A. et al. Protective effects of dietary chamomile tea on diabetic complications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 56, n. 17, p. 8206-8211, 10 set. 2008. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf8014365>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

KELLY-PIEPER, K. et al. Safety and tolerability of an antiasthma herbal formula (ASHMI) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 735-743, 2009.

KHAJEHDEHI, P. et al. Oral Supplementation of Turmeric Decreases Proteinuria, Hematuria, and Systolic Blood Pressure in Patients Suffering From Relapsing or Refractory Lupus Nephritis: A Randomized and Placebo-controlled Study. **Journal Of Renal Nutrition**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.50-57, jan. 2012.

KIM, J. H. et al. Korean turmeric is effective for dyslipidemia in human intervention study. **Journal of Ethnic Foods**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.213-221, set. 2016a. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352618116300713?via%3Dihub>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

KIM, S. et al. Hepatoprotective effect and synergism of bisdemethoxycurcumin against MCD diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 1-15, 16 fev. 2016b. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147745>>. Acesso em: 06 set. 2018.

KIM, S. et al. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 58-64, 8 mar. 2013. Disponível em: <<https://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-58>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

KIZHAKKEDATH, R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. **Molecular Medicine Reports**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 1542-1548, 29 ago. 2013. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2013.1661>>. Acesso em: 06 set. 2018.

KLNÇALP, S. et al. *Equisetum arvense* (Field Horsetail)-induced liver injury. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 213-214, fev. 2012. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00042737-201202000-00015>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

KRIM, M. et al. Protective effect of ginger against toxicity induced by chromate in rats. **Annales de Biologie Clinique**, [s.l.], v. 71, n. 2, p.165-173, 2013.

KURIAN, J. et al. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients: a prospective observational study. **Indian Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 83, n. 5, p. 414-419, maio 2016.

KURTZ, M.; FELDMAN, A. S.; PERAZELLA, M. A. **Etiology and evaluation of hematuria in adults**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults?search=hematuria&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults?search=hematuria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 09 set. 2019.

LAMBERT, J. -P.; CORMIER, J. Potential Interaction between warfarin and boldofenugreek. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 509-512, 2001.

LAMY, J. et al. Decrease in serum gamma-glutamyltranspeptidase following abstention from alcohol. **Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry and Medical Biochemistry**, [s.l.], v. 56, p. 169-173, 1974.

LANGHAMMER, A. J.; NILSEN, O. G. *In vitro* inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 603-610, 10 jul. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5037>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

LAO, C. D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. **Bmc Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 1, 17 mar. 2006. Disponível em: <<https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-6-10>>. Acesso em: 19 set. 2018.

LARSON, A. M. **Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury**. UpToDate. 2018a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury?search=drugs%20causing%20liver%20injury&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury?search=drugs%20causing%20liver%20injury&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 29 jun. 2018.

LARSON, A. M. **Drug-induced liver injury**. UpToDate. 2018b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=liver%20injury&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=liver%20injury&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 29 jun. 2018.

LARSON, A. M. **Hepatotoxicity due to herbal medications and dietary supplements**. UpToDate. 2018c. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-due-to-herbal-medications-and-dietary-supplements?search=hepatotoxicity&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-due-to-herbal-medications-and-dietary-supplements?search=hepatotoxicity&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 13 jul. 2018.

LEÃO, M. **Avaliação dos fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde brasileiro**. 2015. 76 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmácia) - Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, 2015.

LEBART, L.; MORINEAU, A.; LAMBERT, T. **SPAD. N: manual de referencia: versión 2.5: sistema compatible para el análisis de datos**. CISIA, 1994. ISBN 2906711276.

LEE, G. B. W. et al. Complementary and alternative medicine use in patients with chronic diseases in primary care is associated with perceived quality of care and cultural beliefs. **Family Practice**, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 654-660, 2004.

LEE, G. et al. Protective effect of *Curcuma longa L.* extract on CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatic stress. **BMC Research Notes**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.77-85, 1 fev. 2017. Disponível em: <<https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2409-z>>. Acesso em: 04 set. 2018.

LIMA, D. F. et al. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza, v. 15, n. 3, p. 383-390, maio/jun. 2014.

LINO, C. de S. et al. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 125-127, 2004. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/27/1/27\\_1\\_125/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/27/1/27_1_125/_article)>. Acesso em: 20 jul. 2018.

LLORACH, R. et al. Artichoke (*Cynara scolymus L.*) byproducts as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 50, n. 12, p. 3458-3464, jun. 2002. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0200570>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

LOBO, R. A. et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 76, n. 1, p.13-24, jul. 2001. Disponível em: <[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(01\)01829-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(01)01829-5/fulltext)>. Acesso em: 20 ago. 2018.

LOGIE, J. J. et al. A multidisciplinary approach to an unusual cause of hyperamylasaemia. **BMJ Case Reports**, [s.l.], jul. 2015. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/content/2015/bcr-2015-209780.abstract>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

LOKE, Y. K.; PRICE, D.; HERXHEIMER, A. Adverse effects. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 5.1 ed. [s.l.]: The Cochrane Collaboration, 2011. cap. 14. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 5 fev. 2018.

LOO, R. K. et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. **Mayo clinic proceedings**, v. 88, n. 2, p. 129-138, fev. 2013.

MA, A. **Approach to the adult with a suspected bleeding disorder**. UpToDate. 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a->

suspected-bleeding-disorder?search=bleeding%20disorder&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1>. Acesso em: 04 dez. 2019.

MACEDO, J. A. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. 2016. 49 f. Monografia (Especialização em Gestão da Inovação de Medicamentos da Biodiversidade) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2016.

MAHOMOODALLY, M. F.; MUTHOORA, D. D. Kinetic of inhibition of carbohydrate-hydrolysing enzymes, antioxidant activity and polyphenolic content of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. (Phyllanthaceae). **Journal of Herbal Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 208-223, dez. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210803314000645?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 set. 2018.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, Suplemento 3, set. 2016.

MARINAC, J. S. et al. Herbal products and dietary supplements: a survey of use, attitudes and knowledge among older adults. **The Journal of the American Osteopathic Association**, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 13-23, jan. 2007.

MARTÍ, T. M. et al. Perfil de pacientes con fibromialgia que acuden a los centros de atención primaria en Terrassa. **Reumatología Clínica**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 252–257, 2017.

MARTINAZZO, A. P. et al. Perfil de utilização de fitoterápicos nos municípios de Volta Redonda e Barra Mansa/RJ. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 73-160, jul./dez. 2013.

MARTINS, C. F. R. et al. Ethanolic extract of *Passiflora edulis* Sims leaves inhibits protein glycation and restores the oxidative burst in diabetic rat macrophages after *Candida albicans* exposure. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 869-878, dez. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1984-82502015000400869&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502015000400869&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 16 jul. 2018.

MCCUE, P. P.; SHETTY, K. Inhibitory effects of rosmarinic acid extracts on porcine pancreatic amylase *in vitro*. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 101-106, 2004.

MCCULLOCH, D. K. **Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=hyperglycemia&source=search\\_result&selectedTitle=18~150&usage\\_type=default&display\\_rank=18](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=hyperglycemia&source=search_result&selectedTitle=18~150&usage_type=default&display_rank=18)>. Acesso em: 30 jul. 2018.

MCDONALD, K.B.; GARBER, B.G.; PERREAULT, M.M. Pancreatitis associated with simvastatin plus fenofibrate. **Annals of pharmacotherapy**, v. 36, n. 2, p. 275-279, fev. 2002.

MCRAE, C. A. et al. Hepatitis associated with chinese herbs. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 14, p. 559-562, 2002.

MERCIERI, A. **Exercise-induced hematuria**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/exercise-induced-hematuria?search=hematuria&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/exercise-induced-hematuria?search=hematuria&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)>. Acesso em: 05 set. 2019.

MICROMEDEX. **Enalapril**: avaliações do Drugdex: medication safety. 2018a. Disponível em: <<https://www-micromedexsolutions-com.ez49.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#indepthpanelprint>>. Acesso em: 11 set. 2018.

MICROMEDEX. **Medroxyprogesterone**: avaliações do Drugdex: medication safety. 2018b. Disponível em: <<https://www-micromedexsolutions-com.ez49.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>>. Acesso em: 11 set. 2018.

MICROMEDEX. **Venlafaxine**: avaliações do Drugdex: medication safety. 2018c. Disponível em: <<https://www-micromedexsolutions-com.ez49.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>>. Acesso em: 11 set. 2018.

MILHEIRO, A.; PRISCO, R. Hematúria. **Acta Médica Portuguesa**, [s.l.], v. 12, p. 13-17, 1999.

MINAS GERAIS (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. **Guia do cuidado farmacêutico**: uma estratégia para promover o uso racional de medicamentos e a farmacovigilância no SUS. Belo Horizonte, 2010.

MIRODDI, M. et al. Hot flashes in a young girl: a wake-up call concerning *Serenoa repens* use in children. **Pediatrics**, [s.l.], v. 130, n. 5, p. e1374-e1376, nov. 2012.

MIYAKOSHI, M. et al. Hepatoprotective effect of sesquiterpenes in turmeric. **BioFactors**, [s.l.], v. 21, p.167-170, 2004.

MOCELIN, R. et al. Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Cynara scolymus* in cholesterol-fed rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 233-239, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X15002197?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

MOHAMAD, R. H. et al. The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (Adriamycin)-induced toxicity in rats. **Journal of Medicinal Food**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 394-402, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2007.0715>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

MONTEFUSCO-PEREIRA, C. V. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic effects of the leaf extract from *Passiflora nitida* Kunth. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s.l.], v. 170, n. 6, p. 1367-1378, 12 maio 2013. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12010-013-0271-6>>. Acesso em: 16 set. 2018.

MORETI, D. L. C. et al. *Mikania glomerata* Sprengel extract and its major compound ent-kaurenoic acid display activity against bacteria present in endodontic infections.

**Anaerobe**, [s.l.], v. 47, p.201-208, out. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996417301269?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 set. 2018.

MORIMOTO, K. et al. Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report. **BMC Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 130, 2015.

MOSIHUZZAMAN, M.; CHOUDHARY, M. I. Protocols on safety, efficacy, standardization and documentation of herbal medicine (IUPAC Technical Report). **Pure and applied chemistry**, [s.l.], v. 80, n. 10, p. 2195-2230, 2008.

MOSSI, A. J. et al. Chemical variation of tannins and triterpenes in Brazilian populations of *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss. **Brazilian Journal of Biology**, [s.l.], v. 69, n. 2, p.339-345, maio 2009. Disponível em: <

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-69842009000200015&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842009000200015&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 18 set. 2018.

MOTAWI, T. K. et al. *Zingiber officinale* acts as a nutraceutical agent against liver fibrosis. **Nutrition & Metabolism**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 40-50, 2011. Disponível em: <<https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-8-40>>. Acesso em: 10 jul 2018.

MUCHNIC, J. S.; MEHTA, J. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. **Clinical Cardiology**, [s.l.], v. 22, p. 50-51, 1999.

MÜZELL, D. P. et al. Nephroprotective and anti-inflammatory effects of aqueous extract of *Melissa officinalis* L. on acetaminophen-induced and pleurisy-induced lesions in rats. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [s.l.], v. 56, n. 3, p. 383-392, maio/jun. 2013.

NADERI, Z. et al. Effect of ginger powder supplementation on nitric oxide and C-reactive protein in elderly knee osteoarthritis patients: a 12-week double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.199-203, jul. 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411014000625?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

NAKAGAKI, T. et al. Inhibitory potency of *Erythrina variegata* proteinase inhibitors toward serine proteinases in the blood coagulation and fibrinolytic systems. **Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry**, [s.l.], v. 60, n. 8, p.1383-1385, jan. 1996.

NAPIMOGA, M. H.; YATSUDA, R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s.l.], v. 62, n. 7, p.809-820, 29 jun. 2010. Disponível em: <

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1211/jpp.62.07.0001>>. Acesso em: 18 set. 2018.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 239-245, ago. 1981.

NASCIMENTO, D. F. et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 19, n. 1B, p. 261-268, jan./mar. 2009.

NASCIMENTO, R. C. R. M. do et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, Supl 2:19s, 2017.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Therapy Evaluation Program. **Common Toxicity Criteria**. 2. ed. 1999a. Disponível em: <[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)>. Acesso em: 5 mar. 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Therapy Evaluation Program. **Common Toxicity Criteria Manual**. 2. ed. 1999b. Disponível em: <[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf)>. Acesso em: 5 mar. 2018.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: alprazolam. 2019a. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Alprazolam.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: atenolol. 2019b. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Atenolol.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: cyclobenzaprine. 2019c. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Cyclobenzaprine.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: ketoprofen. 2019d. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Ketoprofen.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: progesterone and the progestins. 2019e. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Progestins.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. LiverTox<sup>®</sup>. **Drug record**: venlafaxine. 2019f. Disponível em: <<https://livertox.nlm.nih.gov/Venlafaxine.htm>>. Acesso em: 20 set. 2019.

NECYK, C. et al. Pharmacy study of natural health product adverse reactions (SONAR): a cross-sectional study using active surveillance in community pharmacies to detect adverse events associated with natural health products and assess causality. **BMJ Open**, [s.l.], v. 4, n. 3, 2015. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/4/3/e003431>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

NEERGHEEN-BHUJUN, V. S. Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries. **BioMed Research International**, [s.l.], v. 2013, 2013.

NEWMAN, M.; MALLA, M.; GOJO, I. Azacitidine-induced pericarditis: a case series. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 36, n. 4, p. 443-448, 2016.

NGUYEN, V. D. et al. Rapid-onset thrombocytopenia following piperacillin-tazobactam reexposure. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 35, n. 12, p. e326-e330, 2015.

NICOLETTI, M. A. et al. Farmacovigilância de drogas vegetais e seus derivados: uma ação necessária e já iniciada para a segurança do paciente, no contexto do uso racional de medicamentos. **Vigilância Sanitária em Debate**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.136-143, abr. 2015.

NISHIURA, J. L. et al. Phyllanthus niruri normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. **Urological Research**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.362-366, jun. 2004.

NISHIYAMA, P. et al. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 749-755, 2002.

NOGUCHI-SHINOHARA, M. et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of *Melissa officinalis* extract which contained rosmarinic acid in healthy individuals: a randomized controlled trial. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, maio 2015. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126422>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

OHMORI, T. et al. Acute thrombocytopenia induced by Jui, a traditional herbal medicine. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 2, n. 8, p. 1479-1480, 2004.

OLIVEIRA, V. B. de; MEZZOMO, T. R.; DE MORAES, E. F. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de Unidades Básicas de Saúde na Região de Colombo, PR. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 22, n. 1, p. 57-64, 2018.

ONUSIC, G. M. et al. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 4, p. 473-477, abr. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2002000400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2002000400011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 ago. 2018.

ONWUKA, F. C. et al. Protective effects of ginger toward cadmium-induced testes and kidney lipid peroxidation and hematological impairment in albino rats. **Journal of Medicinal Food**, [s.l.], v. 14, n. 7-8, p. 817-821, jul. 2011. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2010.0106>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Declaração de Alma-Ata. Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, Alma-Ata, URSS, 6-12 set., 1978. Disponível em: <<https://www.opas.org.br/declaracao-de-alma-ata/>>. Acesso em: 19 nov. 2018.

PADMAVATHI, S.; MANIMEKALAI, K.; AMBUJAM, S. Causality, severity and preventability assessment of adverse cutaneous drug reaction: a prospective observational study in a Tertiary Care Hospital. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s.l.], v. 7, n. 12, p. 2765-2767, dez. 2013.

PALIPOCH, S. et al. Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.111-118, 28 mar. 2014. Disponível em:

<<https://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-111>>. Acesso em: 18 set. 2018.

PASTORE, C. A. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 106, n. 4, Supl.1, p. 1-23, abr. 2016.

PAULSEN, E. Contact sensitization from compositae-containing herbal remedies and cosmetics. **Contact Dermatitis**, [s.l.], v. 47, p. 189-198, 2002.

PENNAFORT, V. P. S. et al. Práticas integrativas e o empoderamento da enfermagem. **Revista Mineira de Enfermagem**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 289-295, abr./jun. 2012.

PEPATO, M. T. et al. Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 1, 8 jun. 2004. Disponível em: <<https://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-4-7>>. Acesso em: 03 jul. 2018.

PETRY, R. D. et al. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 162-164, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268119>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

PHILIPS, C. A.; PARAMAGURU, R.; AUGUSTINE, P. Clinical outcomes and histopathological patterns in ayurveda and herbal induced liver injury: a single centre experience in 27 patients. **Hepatology**, [s.l.], v. 66, n. 1 (Suplemento), p. 6A-7A, out. 2017.

PILKINGTON, K.; BOSHPAKOVA, A. Complementary medicine and safety: a systematic investigation of design and reporting of systematic reviews. **Complementary Therapies in Medicine**, [s.l.], v. 20, p. 73-82, 2012.

RACHMAWAT, E.; NURROCHMAD, A.; PUSPITA, S. I. Assessment of hepatoprotective effect of polyherbal combination of *Phyllanthus niruri* (meniran), *Curcuma xanthorrhiza* (wild ginger) and *Curcuma longa* (turmeric) against liver dysfunction due to antituberculosis drugs. In: **New development of pharmaceutical care in a pharmacogenetic and pharmacogenomic approach**: proceeding the international conference pharmaceutical care. Malang: Department of Pharmacy, University of Muhammadiyah Malang, 2014. p. 44.

RADHAKRISHNAN, J. **Glomerular disease**: evaluation and differential diagnosis in adults. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults?search=glomerular%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults?search=glomerular%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 30 jul. 2018.

RANILLA, L. G. et al. Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. **Bioresource Technology**, [s.l.], v. 101, n. 12, p. 4676-4689, jun. 2010. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852410001793?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 set. 2018.

RAO, R. R.; PLATEL, K.; SRINIVASAN, K. *In vitro* influence of spices and spice-active principles on digestive enzymes of rat pancreas and small intestine. **Nahrung**, [s.l.], v. 47, n. 6, p. 408-412, 1 dez. 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/food.200390091>>. Acesso em: 19 set. 2018.

RIBEIRO, A. Q.; LEITE, J. P. V.; DANTAS-BARROS, A. M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 15, n. 1, p. 65-70, jan./mar. 2005.

RIBEIRO, M. C. S. A et al. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS – PNAD 2003. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p. 1011-1022, 2006.

RIVERA, C. A. et al. Probable interaction between *Lycium barbarum* (Goji) and warfarin. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. e50-e53, 2012.

RIVERA-ESPINOZA, Y.; MURIEL, P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. **Liver International**, [s.l.], v. 29, n. 10, p. 1457-1466, nov. 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1478-3231.2009.02086.x>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

RODRIGUES, E. R. et al. Estudo de parâmetros bioquímicos em ratos sob a ação de planta medicinal. [XI. *Chiococca alba* (L.) Hitchc]. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Paulínia, v. 8, n. 4, p. 169-172, 2006.

RODRIGUES, F. A. P. et al. Gingerol Fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 58, n. 4, p. 1872-1878, 6 jan. 2014. Disponível em: <<https://aac.asm.org/content/58/4/1872>>. Acesso em: 13 jul. 2018.

RODRIGUES NETO, J. F.; FARIA, A. A. de; FIGUEIREDO, M. F. S. Medicina complementar e alternativa: utilização pela comunidade de Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 296-301, 2009.

RODRIGUES, W. Competitividade e mudança institucional na cadeia produtiva de plantas medicinais no Brasil. **Interações**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.267-277, 3 jun. 2016.

RODRIGUEZ-FRAGOSO, L. et al. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s.l.], v. 227, n. 1, p. 125-135, fev. 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07004516?via%3Dihub>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

ROJAS, J.; DÍAZ, D. Evaluación de la toxicidad del extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en ratas. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 70, n. 3, p.175-80, 2009.

ROJAS, J. et al. Efecto coadyuvante del extracto liofilizado de *Passiflora edulis* (maracuyá) en la reducción de la presión arterial en pacientes tratados con enalapril adjuvant effect of freeze-dried extract of *Passiflora edulis* (passion fruit) in reducing blood pressure in patients treated with enalapril. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 70, n. 2, p. 103-108, 2009.

RONDANELLI, M. et al. Health-promoting properties of artichoke in preventing cardiovascular disease by its lipidic and glycemc-reducing action. **Monaldi Archives for Chest Disease**, v. 80, p. 17-26, 2013a.

RONDANELLI, M. et al. Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by means of a highly standardized extract from *Cynara scolymus*: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 33-41, 25 fev. 2013b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.4950>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

RONG, X. et al. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s.l.], v. 54, n. 2, p. 118-123, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230009000403?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

ROSALKI, S. B.; TARLOW, D.; RAU, D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. **Lancet**, [s.l.], v. 2, p. 376-377, 1971.

ROVIN, B. H. **Assessment of urinary protein excretion and evaluation of isolated non-nephrotic proteinuria in adults**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-urinary-protein-excretion-and-evaluation-of-isolated-non-nephrotic-proteinuria-in-adults?search=proteinuria&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-urinary-protein-excretion-and-evaluation-of-isolated-non-nephrotic-proteinuria-in-adults?search=proteinuria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 30 jul. 2018.

RYZEN, E.; RUDE, R. K. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. **Western journal of medicine**, [s.l.], v. 152, p. 145-148, fev. 1990.

SAAD, G. de A. et al. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

SALAHSHOOR, M. et al. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.176-183, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411014000480?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 set. 2018.

SALEM, M. B. et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. **Plant Foods for Human Nutrition**, [s.l.], v. 70, n. 4, p. 441-453, 27 ago. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11130-015-0503-8>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

SALEM, M. B. et al. Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 328-346, 19 jun. 2017. Disponível em:

<<https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1835-8>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

SALGUEIRO, A. C. F. et al. Effects of *Bauhinia forficata* tea on oxidative stress and liver damage in diabetic mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2016, p. 1-9, 2016. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/8902954/>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

SANGHANI, N. S.; SOUNDARARAJAN, R.; GOLPER, T. A. **Serum enzymes in patients with renal failure**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/serum-enzymes-in-patients-with-renal-failure?sectionName=PANCREATIC%20ENZYMES&topicRef=1897&anchor=H6&source=see\\_link#H6](https://www.uptodate.com/contents/serum-enzymes-in-patients-with-renal-failure?sectionName=PANCREATIC%20ENZYMES&topicRef=1897&anchor=H6&source=see_link#H6)>. Acesso em: 23 jul. 2018.

SANTOS, R. L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

SARAVANAN, S.; PARIMELAZHAGAN, T. *In vitro* antioxidant, antimicrobial and anti-diabetic properties of polyphenols of *Passiflora ligularis* Juss. fruit pulp. **Food Science and Human Wellness**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 56-64, jun. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453014000160?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 ago. 2018.

SCHMIDT, L. E.; DALHOFF, K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s.l.], v. 20, p. 173-179, 2004.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS. **CREMIC** – Centro Estadual de Referência em Medicina Integrativa e Complementar. 2018. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/?unidades=centro-de-especialidades-em-praticas-integrativas-e-complementares-cremic>>. Acesso em: 05 out. 2018.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS. **Hospital de terapias alternativas de Goiás é referência nacional do SUS**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/hospital-de-terapias-alternativas-de-goias-e-referencia-nacional-do-sus/>>. Acesso em: 02 dez. 2019.

SEGAL, R., PILOTE, L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 174, n. 9, p. 1281-1282, 25 abr. 2006.

SHAKERI, A.; SAHEBKAR, A.; JAVADI, B. *Melissa officinalis* L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 188, p. 204-228, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116302732?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

SHANE, E. **Clinical manifestations of hypercalcemia**. UpToDate. 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypercalcemia?search=hipercalcemia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypercalcemia?search=hipercalcemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)>. Acesso em: 22 ago. 2019.

SHANE, E. **Diagnostic approach to hypercalcemia**. UpToDate. 2018a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?search=hypercalcemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?search=hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 31 jul. 2018.

SHANE, E. **Etiology of hypercalcemia**. UpToDate. 2018b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypercalcemia?search=hypercalcemia&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypercalcemia?search=hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)>. Acesso em: 31 jul. 2018.

SHAW, D. Toxicological risks of chinese herbs. **Planta Medica**, Nova Iorque, v. 76, p. 2012-2018, 2010.

SILVA, F. R. M. B. et al. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 83, n. 1-2, p. 33-37, nov. 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874102001939?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

SILVA, M. A. B. da et al. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 20, n. 4, p. 549-562, set. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2010000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2010000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 07 jul. 2018.

SILVA, Z. P. da et al. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), 2003- 2008. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 9, setembro, p. 3807-3816, 2011.

SILVELLO, C. L. C. **O uso de plantas medicinais e de fitoterápicos no SUS: uma revisão bibliográfica**. 2010. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

SIMÕES, O.; CASTRO, B. V. C. de. Perfil dos usuários de medicina alternativa e complementar na região central de São Paulo. **Arquivos médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 63-70, 2017.

SOARES, A. K. A. et al. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, n. 4, p. 447-454, out./dez. 2006.

SOARES, A. K. A. **Avaliação de segurança e eficácia terapêutica da associação de *Cassia fistula* L, *Cassia angustifolia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e *Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal**. 2008. 183 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

SOBIERAJ, D. M.; FREYER, C. W. Probable hypoglycemic adverse drug reaction associated with prickly pear cactus, glipizide and metformin in a patient with type 2

Diabetes Mellitus. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 44, p. 1334-1337, jul./ago. 2010.

SOBRAL FILHO, J. F. et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico obtido a partir do extrato etanólico bruto da casca de *Anacardium Occidentale* Linn, em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 14, n. 1, p. 65-74, 2010.

SOUSA, E. de et al. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-( $\alpha$ )-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 67, n. 5, p. 829-832, maio 2004. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np030513u>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

SRIVASTAVA, R. et al. Hyperamylasaemia: not the usual suspects. **BMJ**, [s.l.], v. 331, n. 15, p. 890-891, out. 2005.

STEBER, C. J.; PERKINS, S. L.; HARRIS, K. B. Metformin-induced fixed-drug eruption confirmed by multiple exposures. **The American Journal of Case Reports**, [s.l.], v. 17, p. 231-234, 2016.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015. Disponível em: <[http://www.quimicanova.sbq.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=6201](http://www.quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=6201)>. Acesso em: 02 jul. 2018.

SULAIMAN, F. A. et al. Antimicrobial and toxic potential of aqueous extracts of *Allium sativum*, *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* in wistar rats. **Journal of Taibah University for Science**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 315-322, out. 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1016/j.jtusci.2014.05.004>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

SZOKE, E. et al. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (*in vivo* and *in vitro*). **Journal of Chromatography B**, [s.l.], v. 800, n. 1-2, p. 231-238, fev. 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023203007244?via%3Dihub>>. Acesso em: 09 jul. 2018.

SYAMASUNDAR, K. V. et al. Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 14, p. 41-44, 1985.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and toxicological study of *Maytenus ilicifolia* leaf extract part II-clinical study (Phase I). **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.921-926, 8 maio 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5816>>. Acesso em: 18 set. 2018.

TACHJIAN, A.; MARIA, V.; JAHANGIR, A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 55, n. 6, p. 515-525, fev. 2010.

TAVARES, J. P. et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, n. 3, p. 350-356, jul./set. 2006.

TESCHKE, R. et al. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 19, n. 19, p. 2864-2882, maio 2013.

TESCHKE, R.; EICKHOFF, A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. **Frontiers in Pharmacology**, [s.l.], v. 6, artigo 72, abr. 2015.

TESCHKE, R.; EICKHOFF, A.; SCHULZE, J. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: causality assessment methods, Quo Vadis? **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, [s.l.], v. 1, p. 59-74, 2013.

THOMSON, P. et al. Factors influencing the use of complementary and alternative medicine and whether patients inform their primary care physician. **Complementary Therapies in Medicine**, [s.l.], v. 20, p. 45-53, 2012.

TRAVASSOS, C. et al. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s.l.], v. 11, n. 5/6, p. 365-373, 2002.

TRIVEDI, C. D.; PITCHUMONI, C. S. Drug-induced pancreatitis: an update. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 39, n. 8, p. 709-716, set. 2005.

TROJAN-RODRIGUES, M. et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 139, n. 1, p. 155-163, jan. 2012. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111007732?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 jul. 2018.

TRUJILLO, J. et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: recent findings. **Redox Biology**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 448-456, 2013. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231713000670?via%3Dihub>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

TULL, M. T. et al. An initial open trial of a brief behavioral activation treatment for depression and medication adherence in HIV-infected patients. **Behavior Modification**, [s.l.], v. 42, n. 2, p. 196-209, mar. 2018.

TUROLLA, M. S. dos R.; NASCIMENTO, E. de S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Sao Paulo, v. 42, n. 2, abr./jun., p. 289-306, 2006.

UNITED KINGDOM. Herbal Medicines Advisory Committee; Herbal Medicines and Practitioners Working Group. **Safety, regulation and herbal medicines**: a review of the evidence. 2014. Disponível em:  
<[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/545681/HMAC\\_-\\_HerbalsafetyOctober2014Final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/545681/HMAC_-_HerbalsafetyOctober2014Final.pdf)>. Acesso em: 27 fev. 2018.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0**. 27 nov. 2017a. Disponível em:

<[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)>. Acesso em: 5 mar. 2018.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS). **Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1**. 2017b. Disponível em: <[https://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/division-of-aids-\(daids\)-table-for-grading-the-severity-of-adult-and-pediatric-adverse-events-corrected-v-2-1.pdf](https://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/division-of-aids-(daids)-table-for-grading-the-severity-of-adult-and-pediatric-adverse-events-corrected-v-2-1.pdf)>. Acesso em: 1º mar. 2018.

UNITED STATES OF AMERICA. Food and Drug Administration. **Consumer advisory: kava-containing dietary supplements may be associated with severe liver injury**. 2002. Disponível em: <<http://wayback.archive-it.org/7993/20171114232640/https://www.fda.gov/Food/RecallsOutbreaksEmergencies/SafetyAlertsAdvisories/ucm085482.htm>>. Acesso em: 7 mar. 2018.

UPTODATE. **Alprazolam**: drug information. 2019a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/alprazolam-drug-information?search=alprazolam&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~116&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/alprazolam-drug-information?search=alprazolam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~116&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)>. Acesso em: 25 set. 2019.

UPTODATE. **Atenolol and chlorthalidone**: drug information. 2019b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/atenolol-and-chlorthalidone-drug-information?search=atenolol%20clortalidona&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~3&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/atenolol-and-chlorthalidone-drug-information?search=atenolol%20clortalidona&source=panel_search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)>. Acesso em: 25 set. 2019.

UPTODATE. **Atenolol**: drug information. 2019c. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/atenolol-drug-information?search=atenolol&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/atenolol-drug-information?search=atenolol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)>. Acesso em: 25 set. 2019.

UPTODATE. **Bupropion**: drug information. 2018a. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/bupropion-drug-information?search=bupropion&source=search\\_result&selectedTitle=1~138&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/bupropion-drug-information?search=bupropion&source=search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

UPTODATE. **Chlorthalidone**: drug information. 2019d. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/chlorthalidone-drug-information?search=chlortalidone&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~49&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/chlorthalidone-drug-information?search=chlortalidone&source=panel_search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)>. Acesso em: 25 set. 2019.

UPTODATE. **Cyproterone**: drug information. 2018b. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/cyproterone-united-states-not-available-drug-information?search=cyproterone&source=search\\_result&selectedTitle=1~32&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cyproterone-united-states-not-available-drug-information?search=cyproterone&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

UPTODATE. **Cyproterone and ethinyl estradiol**: drug information. 2018c. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/cyproterone-and-ethinyl-estradiol-united-states-not-available-drug>>

information?search=cyproterone%20and%20ethinyl&source=search\_result&selectedTitle=2~117&usage\_type=default&display\_rank=2 >. Acesso em: 15 ago. 2018.

UPTODATE. **Diclofenac (systemic)**: drug information. 2018d. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/diclofenac-systemic-drug-information?search=diclofenac&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~98&usage\\_type=panel&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diclofenac-systemic-drug-information?search=diclofenac&source=panel_search_result&selectedTitle=1~98&usage_type=panel&display_rank=1)>. Acesso em: 30 ago. 2018.

UPTODATE. **Enalapril**: drug information. 2018e. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/enalapril-drug-information?search=enalapril&source=search\\_result&selectedTitle=1~105&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/enalapril-drug-information?search=enalapril&source=search_result&selectedTitle=1~105&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

UPTODATE. **Ketoprofen**: drug information. 2019e. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/ketoprofen-drug-information?search=ketoprofen&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~27&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ketoprofen-drug-information?search=ketoprofen&source=panel_search_result&selectedTitle=1~27&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)>. Acesso em: 25 set. 2019.

UPTODATE. **Venlafaxine**: drug information. 2018f. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/venlafaxine-drug-information?search=venlafaxine&source=search\\_result&selectedTitle=1~133&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/venlafaxine-drug-information?search=venlafaxine&source=search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

VALENTIN-OPRAN, A. et al. Estrogens and antiestrogens stimulate release of bone resorbing activity by cultured human breast cancer cells. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 75, p. 726-731, fev. 1985.

VASCONCELOS, S. M. et al. Antinociceptive activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 26, n. 7, p. 946-949, 2003.

VEGE, S. S. **Approach to the patient with elevated serum amylase or lipase**. UpToDate. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-elevated-serum-amylase-or-lipase?search=amylase&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-elevated-serum-amylase-or-lipase?search=amylase&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 ago. 2018.

VIANA, I. O. L. **Estudo de toxicologia clínica e eficácia terapêutica do fitomedicamento Melagrião®**. 2011. 206 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

VIEIRA, A. et al. Efeito genotóxico da infusão de capítulos florais de camomila. **Revista Trópica: Ciências Agrárias e Biológicas**, Chapadinha (MA), v. 3, n. 1, p. 8-13, 2009.

WALD, R. **Urinalysis in the diagnosis of kidney disease**. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease?search=urinalysis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=>](https://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease?search=urinalysis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=>)>. Acesso em: 30 jul. 2018.

WANG, M. et al. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus L.*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 601-608,

jan. 2003. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf020792b>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

WILLIAMSON, D. R. et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis. **Chest**, [s.l.], v. 144, n. 4, p. 1207-1215, out. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369213606649>>. Acesso em: 18 ago. 2018.

WONFOR, R. et al. Anti-inflammatory properties of an extract of *M. ilicifolia* in the human intestinal epithelial Caco-2 cell line. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 209, p.283-287, set. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874117312369?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology (WHOCC). **Anatomical Therapeutic Chemical Classification/ Defined Daily Dose (ATC/DDD) Index 2018**. 2017. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: 20 abr. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, n. 850, Annex 3, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Programme on Traditional Medicine. **General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine**. 2000a. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66783>>. Acesso em: 10 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC). **The Importance of Pharmacovigilance**. Safety monitoring of medicinal products. United Kingdom, 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>>. Acesso em: 07 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC). **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. 2000b. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, nº 2-3, 2001. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2262e/1.html#Js2262e>>. Acesso em: 2 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023**. Geneva, 2013.

WOOLF, A.D. et al. The severity of toxic reactions to ephedra: comparisons to other botanical products and national trends from 1993-2002. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 43, n. 5, p. 347-55, 2005.

YEMITAN, O. K.; IZEGBU, M. C. Protective effects of *Zingiber officinale* (Zingiberaceae) against carbon tetrachloride and acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats.

**Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 20, n. 11, p. 997-1002, 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.1957>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

YU, A. S. L. **Causes of hypomagnesemia**. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypomagnesemia?search=hypomagnesemia&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypomagnesemia?search=hypomagnesemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em: 28 jun. 2018.

YU, A. S. L.; STUBBS, J. R. **Relation between total and ionized serum calcium concentrations**. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/relation-between-total-and-ionized-serum-calcium-concentrations?topicRef=840&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/relation-between-total-and-ionized-serum-calcium-concentrations?topicRef=840&source=see_link)>. Acesso em: 13 jul. 2018.


YU, W.-G. et al. Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse. **Indian Journal of Medical Research**, [s.l.], v. 134, p. 717-724, nov. 2011.

ZAREI, A.; ASHTIYANI, S. C.; TAHERI, S.; RASEKH, F. Comparison between effects of different doses of *Melissa officinalis* and atorvastatin on the activity of liver enzymes in hypercholesterolemia rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, [s.l.], v. 4, n. 1, p.15-23, 2014.

ZEHNDER, J. L. **Clinical use of coagulation tests**. 2018. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=prothrombin%20time&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=prothrombin%20time&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 27 jul. 2018.

ZHANG, X. Integration of traditional and complementary medicine into national health care systems. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 139-140, fev. 2000.

### Apêndice 1 – Ficha de prescrição/encaminhamento

	Projeto de pesquisa: Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde.
---	---

**FICHA DE PRESCRIÇÃO /  
ENCAMINHAMENTO PARA FARMACÊUTICA HÉRICA N. C. CIRILO (SALA DA  
DIRETORIA TÉCNICA DO CREMIC)**

Nome completo paciente:
Hipótese diagnóstica:
Pressão arterial: _____ x _____ mmHg
Frequência cardíaca: _____ bpm

### USO ORAL

1.

Tomar \_\_\_\_\_ cápsula \_\_\_\_\_ vezes ao dia

Nome do médico \_\_\_\_\_

Goiânia, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

**Apêndice 2 - Formulário estruturado intitulado “Primeira Avaliação/ Pré-experimental”.**

**PRIMEIRA AVALIAÇÃO / PRÉ-EXPERIMENTAL**

Data: / /	Nome médico:	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>		
Nº cartão SUS:	Número prontuário:	
Nome completo:		
Nome da mãe:		
CPF:	RG:	
Endereço completo: _____		
Bairro: _____		CEP: _____
Cidade/Estado:	CEP:	
Telefone: Residencial _____	Celular _____	
Trabalho _____	Outros _____	
Email: _____		
Data de nascimento: / /	Idade: _____	Sexo ( ) M ( ) F
Naturalidade: _____	Estado civil: _____	
Filhos: ( ) Não ( ) Sim. Quantos? _____		
Auto-Declaração de Raça: ( ) Branco ( ) Negro ( ) Pardo ( ) Amarelo ( ) Indígena		
Grau de escolaridade: _____ ( ) Completo ( ) Incompleto		
Peso (Kg): _____	Altura (m): _____	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ): _____
Limitação: ( ) Cognitiva ( ) Visual ( ) Locomoção ( ) Auditiva ( ) Outra _____		
Nome do cuidador/acompanhante: _____		
Grau de parentesco: _____		Idade: _____
Possui plano de saúde: ( ) Sim ( ) Não		
<b>CONDIÇÃO ATUAL</b>		
Queixa principal:		
História clínica:		
<b>HISTÓRIA PREGRESSA</b>		
Doenças anteriores: ( ) Não ( ) Sim. Listar e datar: _____		
_____		
_____		
_____		
_____		
Cirurgias: ( ) Não ( ) Sim. Listar e datar: _____		
_____		
_____		
Internações: ( ) Não ( ) Sim. Listar e datar: _____		
_____		
_____		
Outros (ex. acidentes, lesões): ( ) Não ( ) Sim. Listar e datar: _____		

<p>_____</p> <p>_____</p>				
<b>RAM E ALERTAS</b>				
RAM no passado: ( ) Não ( ) Sim.				
Nome medicamento	Data	Tipo de reação	Manejo/Tratamento	Resposta
História de alergia a medicamentos, alimentos, e outros: ( ) Não ( ) Sim.				
Produto causador	Data	Tipo de reação	Tratamento	Resposta
<b>HÁBITOS DE VIDA</b>				
Atividades: ( ) Estuda ( ) Trabalha ( ) Nenhuma				
Ocupação: _____ Carga horária semanal: _____				
Local de trabalho: _____				
Tipo de vínculo: ( ) formal ( ) informal ( ) autônomo				
Atividades físicas: ( ) Não ( ) Sim. Quais:				
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Atividades de Lazer: ( ) Não ( ) Sim. Quais:				
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Tipo: _____		Duração: _____		Periodicidade: _____
Uso de álcool: ( ) Não ( ) Sim. Idade de início: _____				
Quantidade: _____		Frequência: _____		
Tipo de bebida: _____		Data da última ingestão: _____		
Tabagismo: ( ) Ex-fumante ( ) Não ( ) Sim. Idade de início: _____				
Quantidade: _____		Frequência: _____		
Uso substâncias ilícitas: ( ) Não ( ) Sim. Idade de início: _____				
Quantidade: _____		Frequência: _____		
Tipo: _____		Data do último uso: _____		
Nº refeições/dia: _____ Local: _____				
Ingestão de sal: ( ) Pouco ( ) Normal ( ) Muito. Acréscimo sal no prato: ( ) Sim ( ) Não				
Ingestão de líquidos: ( ) Menos de 1 litro ao dia ( ) De 1 a 2 litros ( ) Mais de 2 litros				
Ingestão diária de café: ( ) Nada ( ) Menos de 4 xícaras ( ) Mais de 4 xícaras				
Intolerância alimentar: ( ) Não ( ) Sim. Listar: _____				
<b>REGISTRO DE USO ATUAL DE MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS, HOMEOPATIA</b>				
Nome comercial ou genérico	Indicação	Dosagem/Posologia	Duração tratamento	Data de início


**REGISTRO DE USO ATUAL DE PLANTAS MEDICINAIS**

Nome popular da planta/ parte usada	Finalidade	Dosagem/Forma/ posologia	Frequência de uso	Data de início

**HISTÓRIA FAMILIAR**

Doenças em parentes de 1º grau (pais, irmãos, filhos, inclusive já falecidos): ( ) Não ( ) Sim.  
 Listar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO FÍSICA PRELIMINAR**

Pressão arterial: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ mmHg

Frequência cardíaca: \_\_\_\_\_ bpm

**CONCLUSÃO**


**Avaliado por:** \_\_\_\_\_

**AGENDAMENTO DE COLETA DE MATERIAL PARA EXAMES LABORATORIAIS**

Data: \_\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_

**Apêndice 3 – Folheto com instruções aos pacientes para coleta de material para realização dos exames laboratoriais.**

	<p>Projeto de pesquisa: Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde.</p>
---	--

**Orientações aos participantes para realização dos exames laboratoriais**

1. Você deverá comparecer ao Laboratório Rômulo Rocha no dia \_\_\_\_\_, mês \_\_\_\_\_, no horário \_\_\_\_\_.
2. Você deverá fazer jejum de 12 a 14 horas. Não comer nenhum alimento, não beber nenhuma bebida durante esse tempo. Pode beber apenas água.
3. Não fazer exercício físico intenso 24 horas antes da coleta.
4. Não beber bebida alcoólica durante 72 horas (3 dias) antes da coleta.
5. Para coletar a urina: fazer a higiene dos órgãos genitais com água e sabão. Mulher não pode estar menstruada, aguardar três dias após o fim da menstruação para coletar.
6. Coletar a primeira urina do dia.
7. Desprezar o primeiro jato de urina e coletar o jato médio no pote fornecido.
8. Levar a urina ao Laboratório Rômulo Rocha no dia indicado acima.

**Apêndice 4 – Formulário estruturado intitulado “Formulário para registro de reações adversas pelos pacientes”.**

**FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE REAÇÕES ADVERSAS PELOS PACIENTES**

Nome completo:				
Medicamento fitoterápico prescrito:				
Modo de uso:				
Data do início do uso do medicamento:        /        /				
Data do fim do uso do medicamento:        /        /				
Parou de usar o medicamento antes do fim do tratamento: ( ) Sim    ( ) Não				
Se sim, qual o motivo:				
<b>REGISTRO DE REAÇÕES ADVERSAS VIVENCIADAS NO PERÍODO DE USO DO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO</b>				
Data	Descreva o tipo de reação	Quanto tempo durou essa reação?	O que você fez para melhorar o que sentiu?	O que aconteceu após?
<b>REGISTRO DE USO ATUAL DE OUTROS MEDICAMENTOS, HOMEOPATIA, SUPLEMENTOS, VITAMINAS</b>				
Nome comercial ou genérico	Indicação	Dosagem/modo de usar	Data de início	Duração tratamento


**REGISTRO DE USO ATUAL DE PLANTAS MEDICINAIS**

Nome popular da planta/ parte usada	Finalidade	Dosagem/Forma/ Modo de usar	Data de início	Duração tratamento

Outras observações:

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

Data final:

Assinatura:

**Apêndice 5 – Formulário estruturado intitulado “Formulário para registro de medicamentos em uso pelos pacientes GRUPO EA+”.**

**FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS EM USO PELOS PACIENTES GRUPO EA+**

Nome completo:				
Data do fim do uso do medicamento:        /        /				
Data para realização dos exames laboratoriais:        /        /				
Parou de usar o medicamento antes do fim do tratamento: ( ) Sim    ( ) Não				
Se sim, qual o motivo:				
<b>REGISTRO DE USO ATUAL DE MEDICAMENTOS, HOMEOPATIA, SUPLEMENTOS, VITAMINAS</b>				
Nome comercial ou genérico	Indicação	Dosagem/modo de usar	Data de início	Duração tratamento
<b>REGISTRO DE USO ATUAL DE PLANTAS MEDICINAIS</b>				
Nome popular da planta/ parte usada	Finalidade	Dosagem/Forma/ Modo de usar	Data de início	Duração tratamento
Outras observações:				
Data final:				
Assinatura:				

**Apêndice 6 - Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados MEDLINE/PubMed para determinação da causalidade.**

<b>Estratégia</b>	<b>Descritores</b>
1	"curcuma/adverse effects" [MeSh] OR "curcuma/toxicity" [MeSH]
2	"curcuma" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
3	"curcuma" [MeSH] AND "alanine transaminase" [MeSH]
4	"curcuma" [MeSH] AND "serum albumin" [MeSH]
5	"curcuma" [MeSH] AND "calcium" [MeSH]
6	"curcuma" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
7	"curcuma" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
8	"curcuma" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
9	"curcuma" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
10	"curcuma" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
11	"ginger/adverse effects" [MeSh] OR "ginger/toxicity" [MeSH]
12	"ginger" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
13	"ginger" [MeSH] AND "alanine transaminase" [MeSH]
14	"ginger" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
15	"ginger" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
16	"ginger" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
17	"ginger" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
18	"ginger" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
19	"erythrina/adverse effects" [MeSh] OR "erythrina/toxicity" [MeSH]
20	"erythrina" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
21	"erythrina" [MeSH] AND "aspartate aminotransferases" [MeSH]
22	"erythrina" [MeSH] AND "blood platelets" [MeSH]
23	"erythrina" [MeSH] AND "platelet count" [MeSH]
24	"erythrina" [MeSH] AND "serum albumin" [MeSH]
25	"erythrina" [MeSH] AND "gamma glutamyltransferase" [MeSH]
26	"erythrina" [MeSH] AND "calcium" [MeSH]
27	"erythrina" [MeSH] AND "prothrombin time" [MeSH]
28	"erythrina" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
29	"erythrina" [MeSH] AND "proteinuria" [MeSH]
30	"erythrina" [MeSH] AND "blood glucose" [MeSH]
31	"erythrina" [MeSH] AND "blood urea nitrogen" [MeSH]
32	"erythrina" [MeSH] AND "alanine transaminase" [MeSH]

33	"erythrina" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
34	"erythrina" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
35	"erythrina" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
36	"erythrina" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
37	"melissa/adverse effects" [MeSh] OR "melissa/toxicity" [MeSH]
38	"melissa" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
39	"melissa" [MeSH] AND "aspartate aminotransferases" [MeSH]
40	"melissa" [MeSH] AND "blood platelets" [MeSH]
41	"melissa" [MeSH] AND "platelet count" [MeSH]
42	"melissa" [MeSH] AND "serum albumin" [MeSH]
43	"melissa" [MeSH] AND "gamma glutamyltransferase" [MeSH]
44	"melissa" [MeSH] AND "calcium" [MeSH]
45	"melissa" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
46	"melissa" [MeSH] AND "blood urea nitrogen" [MeSH]
47	"melissa" [MeSH] AND "alanine transaminase" [MeSH]
48	"melissa" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
49	"melissa" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
50	"melissa" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
51	"melissa" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
52	"matricaria/adverse effects" [MeSh] OR "matricaria/toxicity" [MeSH]
53	"matricaria" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
54	"matricaria" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
55	"matricaria" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
56	"matricaria" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
57	"matricaria" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
58	"phyllanthus/adverse effects" [MeSh] OR "phyllanthus/toxicity" [MeSH]
59	"phyllanthus" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
60	"phyllanthus" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
61	"phyllanthus" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
62	"phyllanthus" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
63	"phyllanthus" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
64	"phyllanthus" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
65	"passiflora/adverse effects" [MeSh] OR "passiflora/toxicity" [MeSH]
66	"passiflora" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
67	"passiflora" [MeSH] AND "blood glucose" [MeSH]
68	"passiflora" [MeSH] AND "aspartate aminotransferases" [MeSH]

69	"passiflora" [MeSH] AND "proteinuria" [MeSH]
70	"passiflora" [MeSH] AND "hematuria" [MeSH]
71	"passiflora" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
72	"passiflora" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
73	"passiflora" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
74	"bauhinia/adverse effects" [MeSh] OR "bauhinia/toxicity" [MeSH]
75	"bauhinia" [MeSH] AND "amylases" [MeSH]
76	"bauhinia" [MeSH] AND "blood glucose" [MeSH]
77	"bauhinia" [MeSH] AND "aspartate aminotransferases" [MeSH]
78	"bauhinia" [MeSH] AND "alanine transaminases" [MeSH]
79	"bauhinia" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
80	"bauhinia" [MeSH] AND "calcium" [MeSH]
81	"bauhinia" [MeSH] AND "serum albumin" [MeSH]
82	"bauhinia" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
83	"bauhinia" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
84	"bauhinia" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
85	"cynara/adverse effects" [MeSh]
86	"cynara" [MeSH] AND "blood glucose" [MeSH]
87	"cynara" [MeSH] AND "aspartate aminotransferases" [MeSH]
88	"cynara" [MeSH] AND "prothrombin time" [MeSH]
89	"cynara" [MeSH] AND "safety" [MeSH]
90	"cynara" [MeSH] AND "toxicity"[subheading]
91	"cynara" [MeSH] AND "toxicity tests" [MeSH]
92	"equisetum/adverse effects" [MeSh] OR "equisetum/toxicity" [MeSH]
93	"equisetum" [MeSH] AND "magnesium" [MeSH]
94	"equisetum" [MeSH] AND "calcium" [MeSH]
95	"equisetum" [MeSH] AND "serum albumin" [MeSH]

**Apêndice 7 - Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados Science Direct para determinação da causalidade.**

<b>Descritores</b>	<b>Descritores</b>	<b>Estratégia</b>
curcuma AND	adverse effects	1
	amylase	2
	alanine transaminase	3
	serum albumin	4
	calcium	5
	magnesium	6
	hematuria	7
	safety	8
	toxicity	9
ginger AND	adverse effects	10
	amylase	11
	alanine transaminase	12
	magnesium	13
	hematuria	14
	safety	15
	toxicity	16
erythrina AND	adverse effects	17
	amylase	18
	aspartate aminotransferases	19
	blood platelets	20
	serum albumin	21
	gamma glutamyltransferase	22
	calcium	23
	prothrombin time	24
	hematuria	25
	proteinuria	26
	blood glucose	27
	blood urea nitrogen	28
	alanine transaminase	29
	magnesium	30
	safety	31
toxicity	32	
melissa AND	adverse effects	33

	amylase	34
	aspartate aminotransferases	35
	blood platelets	36
	platelet count	37
	serum albumin	38
	gamma glutamyltransferase	39
	calcium	40
	hematuria	41
	blood urea nitrogen	42
	alanine transaminase	43
	magnesium	44
	safety	45
	toxicity	46
matricaria AND	adverse effects	47
	amylase	48
	magnesium	49
	safety	50
	toxicity	51
phyllanthus AND	adverse effects	52
	amylase	53
	magnesium	54
	hematuria	55
	safety	56
	toxicity	57
passiflora AND	adverse effects	58
	amylase	59
	blood glucose	60
	aspartate aminotransferase	61
	proteinuria	62
	hematuria	63
	safety	64
	toxicity	65
bauhinia AND	adverse effects	66
	amylase	67
	blood glucose	68
	aspartate aminotransferase	69

	alanine transaminase	70
	magnesium	71
	calcium	72
	serum albumin	73
	safety	74
	toxicity	75
cynara AND	adverse effects	76
	blood glucose	77
	aspartate aminotransferase	78
	prothrombin time	79
	safety	80
	toxicity	81
equisetum AND	adverse effects	82
	magnesium	83
	calcium	84
	serum albumin	85
	safety	86
	toxicity	87

**Apêndice 8 - Estratégias de busca de evidências científicas na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) para determinação da causalidade.**

<b>Descritores</b>	<b>Descritores</b>	<b>Estratégia</b>
curcuma AND	adverse effects	1
	adverse events	2
	amylase	3
	alanine transaminase	4
	serum albumin	5
	calcium	6
	magnesium	7
	hematuria	8
	safety	9
	toxicity	10
ginger AND	adverse effects	11
	adverse events	12
	amylase	13
	alanine transaminase	14
	magnesium	15
	hematuria	16
	safety	17
	toxicity	18
erythrina AND	adverse effects	19
	adverse events	20
	amylase	21
	aspartate aminotransferases	22
	blood platelets	23
	serum albumin	24
	gamma glutamyltransferase	25
	calcium	26
	prothrombin time	27
	hematuria	28
	proteinuria	29
	blood glucose	30
	blood urea nitrogen	31
	alanine transaminase	32
magnesium	33	

	safety	34
	toxicity	35
melissa AND	adverse effects	36
	adverse events	37
	amylase	38
	aspartate aminotransferases	39
	blood platelets	40
	platelet count	41
	serum albumin	42
	gamma glutamyltransferase	43
	calcium	44
	hematuria	45
	blood urea nitrogen	46
	alanine transaminase	47
	magnesium	48
	safety	49
toxicity	50	
matricaria AND	adverse effects	51
	adverse events	52
	amylase	53
	magnesium	54
	safety	55
	toxicity	56
phyllanthus AND	adverse effects	57
	adverse events	58
	amylase	59
	magnesium	60
	hematuria	61
	safety	62
	toxicity	63
passiflora AND	adverse effects	64
	adverse events	65
	amylase	66
	blood glucose	67
	aspartate aminotransferase	68
	proteinuria	69

	hematuria	70
	safety	71
	toxicity	72
bauhinia AND	adverse effects	73
	adverse events	74
	amylase	75
	blood glucose	76
	aspartate aminotransferase	77
	alanine transaminase	78
	magnesium	79
	calcium	80
	serum albumin	81
	safety	82
	toxicity	83
cynara AND	adverse effects	84
	adverse events	85
	blood glucose	86
	aspartate aminotransferase	87
	prothrombin time	88
	safety	89
	toxicity	90
equisetum AND	adverse effects	91
	adverse events	92
	magnesium	93
	calcium	94
	serum albumin	95
	safety	96
	toxicity	97

**Anexo 1 – Escala “WHO Toxicity Grading Scale for Determining the Severity of Adverse Events (WHO-TGS)”.**

**Appendix: WHO TOXICITY GRADING SCALE FOR DETERMINING THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS**  
**WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events**

<b>HEMATOLOGY</b>				
ITEM	Grade 1 Toxicity	Grade 2 Toxicity	Grade 3 Toxicity	Grade 4 Toxicity
Hemoglobin	9.5 - 10.5 gm/Dl	8.0 - 9.4 gm/Dl	6.5 - 7.9 gm/Dl	< 6.5 gm/Dl
Absolute Neutrophil Count	1000-1500/mm <sup>3</sup>	750-999/mm <sup>3</sup>	500-749/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Platelets	75000-99000/mm <sup>3</sup>	50000-74999/mm <sup>3</sup>	20000-49000/mm <sup>3</sup>	<20000/mm <sup>3</sup>
Prothrombin Time (PT)	1.01 - 1.25 x ULN	1.26-1.5 x ULN	1.51 -3.0 x ULN	>3 x ULN
Activated Partial Thromboplastin (APPT)	1.01 -1.66 x ULN	1.67 - 2.33 x ULN	2.34 - 3 x ULN	> 3 x ULN
Fibrinogen	0.75 - 0.99 X LLN	0.50 - 0.74 x LLN	0.25 - 0.49 x LLN	< 0.25 x LLN
Fibrin Split Product	20-40 mcg/ml	41-50 mcg/ml	51-60 mcg/ml	> 60 mcg/ml
Methemoglobin	5 - 9.9 %	10.0 - 14.9 %	15.0 - 19.9%	> 20 %
<b>LIVER ENZYMES</b>				
AST (SGOT)	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
ALT (SGPT)	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
GGT	1.25 -2.5 x ULN	1.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Alkaline Phosphatase	1.25 - 2. 5 x ULN	1.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Amylase	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.0 x ULN	2.1 - 5.0 x ULN	> 5.1 x ULN
<b>CHEMISTRIES</b>				
Hyponatremia	130-135 mEq/L	123-129 mEq/L	116-122 mEq/L	< 116 or mental status changes or seizures
Hypernatremia	146-150 mEq/L	151-157 mEq/L	158-165 mEq/L	> 165 mEq/L or mental status changes or seizures
Hypokalemia	3.0 - 3.4 mEq/L	2.5 - 2.9 mEq/L	2.0 - 2.4 mEq/L or intensive replacement Rx required or hospitalization required.	< 2.0 mEq/L or paresis or ileus or life-threatening arrhythmia
Hyperkalemia	5.6 - 6.0 mEq/L	6.1 - 6.5 mEq/L	6.6 - 7.0 mEq/l	> 7.0 mEq/L or life-threatening arrhythmia
Hypoglycemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL or mental status changes or coma

**Appendix: WHO TOXICITY GRADING SCALE FOR DETERMINING THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS**

<b>CHEMISTRIES (continued)</b>				
Hyperglycemia (note if fasting)	116 - 160 mg/dL	161- 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	> 500 mg/dL or ketoacidosis or seizures
Hypocalcemia (corrected for albumin)	8.4 - 7.8 mg/dL	7.7 - 7.0 mg/dL	6.9 - 6.1 mg/dL	< 6.1 mg/dL or life threatening arrhythmia or tetany
Hypercalcemia (correct for albumin)	10.6 - 11.5 mg/dL	11.6 - 12.5 mg/dL	12.6 - 13.5 mg/dL	> 13.5 mg/dL life-threatening arrhythmia
Hypomagnesemia	1.4 - 1.2 mEq/L	1.1 - 0.9 mEq/L	0.8 - 0.6 mEq/L	< 0.6 mEq/L or life- threatening arrhythmia
Hypophosphatemia	2.0 - 2.4 mg/dL	1.5 -1.9 mg/dL or replacement Rx required	1.0 -1.4 mg/dL intensive Rx or hospitalization required	< 1.0 mg/dL or life- threatening arrhythmia
Hyperbilirubinemia	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	> 5 x ULN
BUN	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Creatinine	1.1 x 1.5 x ULN	1.6 - 3.0 x ULN	3.1 - 6 x ULN	> 6 x ULN or required dialysis
<b>URINALYSIS</b>				
Proteinuria	1+ or < 0.3% or <3g/L or 200 mg - 1 gm loss/day	2 -3 + or 0.3 - 1.0% or 3-10 g/L 1- 2 gm loss/day	4+ or > 1.0% or > 10 g/L 2-3.5 gm loss/day	nephrotic syndrome or > 3.5 gm loss/day
Hematuria	microscopic only	gross, no clots	gross+ clots	obstructive or required transfusion
<b>CARDIAC DYSFUNCTION</b>				
Cardiac Rhythm		asymptomatic, transient signs, no Rx required	recurrent/persistent; No Rx required	requires treatment
Hypertension	transient inc. > 20 mm; no Rx	recurrent, chronic, > 20 mm, Rx required	requires acute Rx; No hospitalization	requires hospitalization
Hypotension	transient orthostatic hypotension, No Rx	symptoms correctable with oral fluids Rx	requires IV fluids; no hospitalization required	requires hospitalization
Pericarditis	minimal effusion	mild/moderate asymptomatic effusion, no Rx	symptomatic effusion; pain; EKG changes	tamponade; pericardiocentesis or surgery required
Hemorrhage, Blood Loss	microscopic/occult	mild, no transfusion	gross blood loss; 1-2 units transfused	massive blood loss; > 3 units transfused

**Appendix: WHO TOXICITY GRADING SCALE FOR DETERMINING THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS**

<b>RESPIRATORY</b>				
Cough	transient- no Rx	treatment associated cough local Rx	uncontrolled	
Bronchospasm, Acute	transient; no Rx < 80% - 70% FEV <sub>1</sub> (or peak flow)	requires Rx normalizes with bronchodilator; FEV <sub>1</sub> 50% - 70% (or peak Flow)	no normalization with bronchodilator; FEV <sub>1</sub> 25% - 50% (or peak flow retractions)	cyanosis: FEV <sub>1</sub> < 25% (or peak flow) or intubated
<b>GASTROINTESTINAL</b>				
Stomatitis	mild discomfort; no limits on activity	some limits on eating/drinking	eating/talking very limited	requires IV fluids
Nausea	mild discomfort; maintains reasonable intake	moderate discomfort; intake decreased significantly; some activity limited	severe discomfort; no significant intake; activities limited	minimal fluid intake
Vomiting	transient emesis	occasional/moderate vomiting	orthostatic hypotension or IV fluids required	hypotensive shock or hospitalization required for IV fluid therapy
Constipation	mild	moderate	severe	distensions w/vomiting
Diarrhea	transient 3-4 loose stools/day	5-7 loose stools/day	orthostatic hypotension or > 7 loose stools/day or required IV fluids	hypotensive shock or hospitalization for IV fluid therapy required
<b>NEURO &amp; NEUROMUSCULAR</b>				
Neuro-Cerebellar	slight incoordination dysdiadochokinesis	intention tremor, dysmetria, slurred speech; nystagmus	locomotor ataxia	incapacitated
Mood	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression and therapy required	severe anxiety or depression or mania; needs assistance	acute psychosis; incapacitated, requires hospitalization
Neuro Control (ADL = activities of daily living)	mild difficulty concentrating; no Rx; mild confusion/agitation; ADL unaffected	moderate confusion/agitation some limitation of ADL; minimal Rx	severe confusion/agitation needs assistance for ADL; therapy required	toxic psychosis; hospitalization
Muscle Strength	subjective weakness no objective symptoms/ signs	mild objective signs/symptoms no decrease in function	objective weakness function limited	paralysis

**Appendix: WHO TOXICITY GRADING SCALE FOR DETERMINING THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS**

<b>OTHER PARAMETERS</b>				
Fever: oral, > 12 hours	37.7 - 38.5 C or 100.0 - 101.5 F	38.6 - 39.5 C or 101.6 - 102.9 F	39.6 - 40.5 C or 103 - 105 F	> 40 C or > 105 F
Headache	mild, no Rx therapy	transient, moderate; Rx required	severe; responds to initial narcotic therapy	intractable; required repeated narcotic therapy
Fatigue	no decrease in ADL	normal activity decreased 25- 50%	normal activity decreased > 50% can't work	unable to care for self
Allergic Reaction	pruritus without rash	localized urticaria	generalized urticaria; angioedema	anaphylaxis
Local Reaction	tenderness or erythema	induration < 10 cm or phlebitis or inflammation	induration > 10 cm or ulceration	necrosis
Mucocutaneous	erythema; pruritus	diffuse, maculo papular rash, dry desquamation	vesiculation, moist desquamation, or ulceration	exfoliative dermatitis, mucous membrane involvement or erythema, multiforme or suspected Stevens- Johnson or necrosis requiring surgery

**Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás – versão 1**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
GOIÁS - UFG



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO PARA AVALIAR TOLERABILIDADE DO USO DE DROGAS VEGETAIS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE FITOTERAPIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Pesquisador:** Luiz Carlos da Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 35034314.7.0000.5083

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Goiás

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIÁS

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 805.316

**Data da Relatoria:** 15/09/2014

#### Apresentação do Projeto:

Os pesquisadores pretendem estudar a prevalência de eventos adversos de cerca de 25 drogas vegetais e produtos fitoterápicos prescritos a pacientes ambulatoriais do Hospital de Medicina Alternativa (HMA) da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, conforme segue: Açafrão (*Curcuma longa* L., rizoma); Acariçoba (*Hydrocotyle bonariensis* Lam., planta toda); Alho (*Allium sativum* L., bulbo); Canela (*Cinnamomum zeylanicum* Brein, casca);

Capim Limão (*Cymbopogon citratus* Staff, folha); Cavalinha (*Equisetum hyemale* L., parte aérea); Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe, rizoma); Maracujá (*Passiflora alata* Dryand, folha); Pata de vaca (*Bauhinia* sp., casca, flor e folha); Pimenta do reino (*Piper nigrum* L., semente); Alfavaca (*Ocimum gratissimum* L., folha); Alcachofra (*Cynara scolymus*, folha); Camomila (*Camomilla recutita*, flor); Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*, casca); Coentro (*Coriandrum sativum* L., semente); Cominho (*Cominum cyminum* L., semente); Cravo da Índia (*Syzygium aromaticum* (L) Merrill, botão floral); Funcho (*Foeniculum vulgare* Mill, semente); Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*, folhas), Guaco (*Mikania glomerata*, folhas); Melissa (*Melissa officinalis* L., planta toda); Mulungu (*Erythrina mulugu* (Benth). Mart., casca); Noz moscada (*Myristica fragans* Houtt, semente); Quebra pedra

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

**Bairro:** Campus Samambaia

**CEP:** 74.001-970

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**Telefone:** (62)3521-1215

**Fax:** (62)3521-1163

**E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

(*Phyllanthus corcovadensis* L, planta toda); Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*, folha). Os pesquisadores se propõem a contribuir, "de forma pioneira, para estabelecer uma estimativa da prevalência de casos de intoxicação e danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de medicamentos fitoterápicos, por meio de um estudo observacional entre os pacientes diariamente atendidos no ambulatório médico de fitoterapia do Hospital de Medicina Alternativa da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, bem como procurar estabelecer a relação de causalidade entre estes eventos adversos e o uso das drogas vegetais prescritas nesse serviço".

O projeto consistirá em estudo observacional descritivo associado a um estudo clínico controlado, aberto e randomizado, com a participação de 325 pacientes.

As drogas vegetais (n = 25) rotineiramente usadas no Ambulatório de Fitoterapia do Hospital de Medicina Alternativa (AF-HMA/SES-GO) serão adquiridas junto aos fornecedores habituais, devidamente certificados pelos órgãos reguladores e testadas quanto aos critérios de qualidade estabelecidos pela ANVISA (por HPLC). As fórmulas fitoterápicas (individualizadas, com dose e indicação a critério médico), serão preparadas no Laboratório de Fitoterapia HMA, mediante prescrição médica, entregues aos pacientes no Setor de Dispensação sob a forma de cápsulas idênticas. A captação e a seleção dos pacientes serão feitas aleatoriamente pelos médicos pesquisadores no HMA, à partir da sua rotina de atendimento no AF-HMA/SESGO.

Os pesquisadores referem os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

**Crítérios de inclusão:** ambos os sexos, cadastrados no AF-HMA/SES-GO em uso de drogas vegetais há pelo menos 3 meses; idade 18 a 60 anos; sem histórico de doença hepática, renal ou hematológica; IMC > 18 e < 30; residentes em Goiânia ou na região metropolitana.

**Crítérios de Exclusão:** histórico de doença hepática, renal ou hematológica, referidos na visita inicial; IMC < 18 e > 30; pacientes em uso de drogas alopáticas hepatoprotetoras ou hepatotóxicas.

O protocolo proposto está dividido em duas etapas:

**Etapas 1 –** Estudo observacional descritivo para estimar a prevalência de eventos adversos (classificação do evento: não relacionado; remota; possível e provável) e danos hepáticos, renais ou hematológicos nos pacientes em tratamento no AFHMA/SES-GO há 3 meses ou mais. Serão realizados exame clínico e entrevista, sobre sintomatologia dos diversos aparelhos, em Ficha Clínica de Visita Inicial, além de exames bioquímicos, hematológicos e urinalise.

**Etapas 2 –** Estudo clínico controlado, aberto e randomizado para estabelecer relação de causalidade dos eventos adversos e danos orgânicos encontrados com o uso das drogas vegetais prescritas no

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

HMA. No estudo clínico randomizado, serão alocados pacientes com exames sugestivos de dano hepático, renal ou hematológico que passarão a compor o Grupo Exposto (GE). O Grupo Controle (GC) será formado por igual número de pacientes que não apresentarem dano orgânico. Os pacientes GE terão sua medicação fitoterápica suspensa por 15 d, quando os exames deverão ser repetidos. Os pacientes GC terão sua prescrição mantida e também repetirão os exames depois de 15 dias. Após os 15 dias de acompanhamento, os pacientes GE que apresentarem novamente os mesmos critérios do dano orgânico nos exames, serão investigados clínica e laboratorialmente para pesquisa de outras causas. Todos os pacientes serão acompanhados clinicamente e receberão toda a atenção médica necessária até que o evento seja encerrado ou controlado. Os pacientes do GE que negatивarem os exames, serão analisados quanto à probabilidade (odds) de que o evento apresentado nos primeiros resultados sejam relacionados à fitoterapia. O GC servirá para comparação de prováveis associações entre o uso do fitoterápico e a incidência de eventos adversos. Os eventos adversos e a sintomatologia de toxicidade serão registrados na ficha de acompanhamento clínico, em modelos validados. Os pacientes serão orientados a relatar qualquer ocorrência médica adversa; qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional e quaisquer anormalidades laboratoriais, durante o uso de fitoterápicos.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Os autores propõem os seguintes objetivos:

Objetivo geral:

Identificar os eventos adversos relacionados com o uso de drogas vegetais em instituição pública de atendimento especializado.

Objetivos específicos:

Avaliar a qualidade das matérias-primas vegetais utilizadas na fabricação de cápsulas dispensadas no HMA.

Estimar a prevalência de casos de danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de drogas vegetais.

Identificar possíveis relações de casualidade entre estes eventos adversos e o uso de drogas vegetais.

Avaliar a segurança do uso das drogas vegetais prescritas em ambulatório de fitoterapia.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como benefícios, os autores relatam que as informações obtidas serão úteis para a melhoria da qualidade do atendimento do Hospital de Medicina Alternativa, já que o acompanhamento dos

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

tratamentos fitoterápicos deverá ficar mais qualificado e rigoroso, com avaliações clínicas e laboratoriais mais frequentes e direcionadas para eventuais reações ou eventos adversos. Quanto aos riscos, os pesquisadores relatam que os riscos são aqueles inerentes ao próprio tratamento que o paciente vinha recebendo no Hospital de Medicina Alternativa, independentemente da pesquisa, ou seja, aqueles relacionados ao uso das drogas vegetais (efeitos adversos próprios) e aos procedimentos de coleta de exames de sangue habituais (riscos da punção com agulha da seringa para coletar o sangue). Na nossa avaliação, a busca por eventos adversos é importante e fundamentada em princípios de segurança do paciente; os procedimentos de coleta de amostra de sangue apresenta benefícios aos participantes muito maiores do que os riscos desse procedimento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa se mostra relevante e focada na preocupação com a segurança do paciente, buscando avaliar a ocorrência de eventos adversos associados ao uso de fitoterápicos. Os fitoterápicos cujo uso será avaliado fazem parte do tratamento habitualmente realizado nos ambulatórios do Hospital de Medicina Alternativa da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás. Nenhum produto investigacional será usado nessa pesquisa, haverá apenas a busca por potenciais eventos adversos decorrentes do tratamento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes termos: Informações Básicas do Projeto; Projeto Detalhado, TCLE, Folha de Rosto. No projeto consta os questionários utilizados, cronograma e orçamento. Todos os documentos estão adequadamente apresentados.

**Recomendações:**

No TCLE:

- 1-Incluir número de telefone para que os participantes possam realizar ligação a cobrar aos pesquisadores.
- 2- Substituir a frase: "Nome e assinatura do sujeito ou responsável", por "Nome e assinatura do participante", uma vez que os participantes terão entre 18 e 60 anos de idade, não havendo "assinatura de responsável".
- 3-Substituir a palavra sujeito por participante, pois este é o termo usado na Resolução CNS 466/2012.
- 4-Conforme recomendado na Resolução CNS 466/2012, cada página do TCLE deve ser rubricada (ou assinado o primeiro nome) pelo participante e pelo pesquisador que realizou o processo de

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

Continuação do Parecer: 805.316

informação e coleta de assinatura, recomendamos deixar um campo específico para essas assinaturas. O TCLE com essas modificações devem ser notificado a esse CEP, via Plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Este projeto de pesquisa cumpre as normas éticas vigentes.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Enviar relatórios parcial e final.

GOIANIA, 25 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**João Batista de Souza**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

**Anexo 3 - Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás – versão 2**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
GOIÁS - UFG



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO PARA AVALIAR TOLERABILIDADE DO USO DE DROGAS VEGETAIS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE FITOTERAPIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Pesquisador:** Luiz Carlos da Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 35034314.7.0000.5083

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Goiás

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIÁS

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.705.488

### Apresentação do Projeto:

O projeto consistirá em estudo observacional descritivo associado a um estudo clínico controlado, aberto e randomizado. A amostra de 325 pacientes foi estimada utilizando o [www.openepi.com](http://www.openepi.com), considerando-se IC95%, frequência de 50% (desconhecida), efeito do desenho de 1,0 e previsão absoluta de 5%. As drogas vegetais (n = 25) rotineiramente usadas no Ambulatório de Fitoterapia do HMA (AFHMA/SES-GO) serão adquiridas junto aos fornecedores habituais, devidamente certificados pelos órgãos reguladores e testadas quanto aos critérios de qualidade estabelecidos pela ANVISA (por HPLC). As fórmulas fitoterápicas (individualizadas, com dose e indicação a critério médico), serão

preparadas no Laboratório de Fitoterapia HMA, mediante prescrição médica, entregues aos pacientes no Setor de Dispensação sob a forma de cápsulas idênticas. A captação e a seleção dos pacientes serão feitas aleatoriamente pelos médicos pesquisadores no HMA, à partir da sua rotina de atendimento no AFHMA/SES-GO. Critérios de inclusão: ambos os sexos, cadastrados no AFHMA/SES-GO em uso de drogas vegetais há pelo

menos 3 meses; idade 18 a 60 anos; sem histórico de doença hepática, renal ou hematológica; IMC > 18 e < 30; residentes em Goiânia ou na região

metropolitana. Critérios de Exclusão: histórico de doença hepática, renal ou hematológica,

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

**Bairro:** Campus Samambaia

**CEP:** 74.001-970

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**Telefone:** (62)3521-1215

**Fax:** (62)3521-1163

**E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

referidos na visita inicial; IMC < 18 e > 30; pacientes em uso de drogas alopáticas hepatoprotetoras ou hepatotóxicas. Protocolo experimental: Os pacientes serão informados sobre o protocolo e convidados a participar do estudo, assinando o TCLE. Agendar-se-á a visita inicial, na qual serão confirmados quanto à elegibilidade para o estudo, iniciando a avaliação clínica com questionário específico do estudo e exames bioquímicos, hematológicos e urinalise. Retornarão em 15 d, e apresentarão os resultados dos exames. O protocolo será dividido em duas etapas: Etapa 1 – Estudo observacional descritivo para estimar a prevalência de eventos adversos (classificação do evento: não relacionado; remota; possível e provável) e danos hepáticos, renais ou hematológicos nos pacientes em tratamento no AF-HMA/SES-GO há 3 meses ou mais. Serão realizados exame clínico e entrevista, sobre sintomatologia dos diversos aparelhos, em Ficha Clínica de Visita Inicial, além de exames bioquímicos, hematológicos e urinalise. Etapa 2 – Estudo clínico controlado, aberto e randomizado para estabelecer relação de causalidade dos eventos adversos e danos orgânicos encontrados com o uso das drogas vegetais prescritas no HMA. No estudo clínico randomizado, serão alocados pacientes com exames sugestivos de dano hepático, renal ou hematológico que passarão a compor o Grupo Exposto (GE). O Grupo Controle (GC) será formado por igual número de pacientes que não apresentarem dano orgânico. Os pacientes GE terão sua medicação fitoterápica suspensa por 15 d, quando os exames deverão ser repetidos. Os pacientes GC terão sua prescrição mantida e também repetirão os exames depois de 15 d. Após os 15 d de acompanhamento, os pacientes GE que apresentarem novamente os mesmos critérios do dano orgânico nos exames, serão investigados clínica e laboratorialmente para pesquisa de outras causas.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

O presente estudo propõe-se a contribuir de forma pioneira para estabelecer uma estimativa da prevalência de casos de intoxicação e danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de medicamentos fitoterápicos, por meio de um estudo observacional entre os pacientes diariamente atendidos no ambulatório médico de fitoterapia do Hospital de Medicina Alternativa da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, bem como procurar estabelecer a relação de

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

causalidade entre estes eventos adversos e o uso das drogas vegetais prescritas nesse serviço.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a qualidade das matérias-primas vegetais utilizadas na fabricação de cápsulas dispensadas no HMA. Estimar a prevalência de casos de danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de drogas vegetais. Identificar possíveis relações de causalidade entre estes eventos adversos e o uso de drogas vegetais. Avaliar a segurança do uso das drogas vegetais prescritas em ambulatório de fitoterapia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como benefícios, os autores relatam que as informações obtidas serão úteis para a melhoria da qualidade do atendimento do Hospital de Medicina Alternativa, já que o acompanhamento dos tratamentos fitoterápicos deverá ficar mais qualificado e rigoroso, com avaliações clínicas e laboratoriais mais frequentes e direcionadas para eventuais reações ou eventos adversos. Quanto aos riscos, os pesquisadores relatam que os riscos são aqueles inerentes ao próprio tratamento que o paciente vinha recebendo no Hospital de Medicina Alternativa, independentemente da pesquisa, ou seja, aqueles relacionados ao uso das drogas vegetais (efeitos adversos próprios) e aos procedimentos de coleta de exames de sangue habituais (riscos da punção com agulha da seringa para coletar o sangue). Na nossa avaliação, a busca por eventos adversos é importante e fundamentada em princípios de segurança do paciente; os procedimentos de coleta de amostra de sangue apresenta benefícios aos participantes muito maiores do que os riscos desse procedimento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa se mostra relevante e focada na preocupação com a segurança do paciente, buscando avaliar a ocorrência de eventos adversos associados ao uso de fitoterápicos. Os fitoterápicos cujo uso será avaliado fazem parte do tratamento habitualmente realizado nos ambulatórios do Hospital de Medicina Alternativa da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás. Nenhum produto investigacional será usado nessa pesquisa, haverá apenas a busca por potenciais eventos adversos decorrentes do tratamento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes termos: Informações Básicas do Projeto; Projeto Detalhado, TCLE, Folha de Rosto. No projeto consta os questionários utilizados, cronograma e orçamento. Todos os documentos estão adequadamente apresentados. Esta emenda inclui o Hospital de

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.705.488

Medicina Alternativa como instituição coparticipante.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Esta emenda faz-se necessário devido a coleta de dados extender ao Hospital de Medicina Alternativa de Goiás. Esta Instituição está ligada à Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, portanto o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde que avalia os projetos deste centro é o CEP da Fundação Leide das Neves. Segue, portanto o Hospital de Medicina Alternativa como Instituição coparticipante e o CEP da Fundação Leide das Neves para a avaliação, pois o HMA não possui um CEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para dezembro de 2016.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

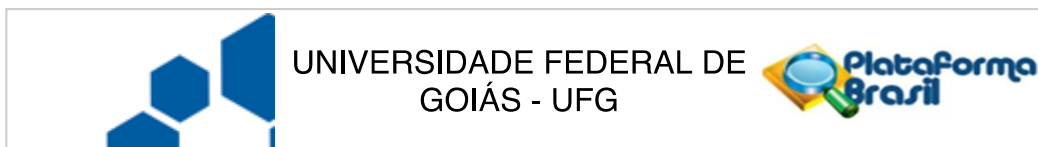
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_522280_E1.pdf	10/08/2016 10:08:04		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_378515.pdf	21/08/2014 11:34:49		Aceito
Folha de Rosto	HMA_Folha de Rosto0001.pdf	21/08/2014 11:24:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONEP.pdf	19/08/2014 16:39:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	HMA_CONEP_Ago_2014.pdf	19/08/2014 16:38:58		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.705.488

Não

GOIANIA, 31 de Agosto de 2016

---

**Assinado por:**  
**João Batista de Souza**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131  
**Bairro:** Campus Samambaia **CEP:** 74.001-970  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com

Página 05 de 05

**Anexo 4 - Parecer do Comitê de Ética da Instituição Coparticipante.**



Centro de  
em Ensino  
Projetos  
Neves Felfel  
LNF

SECRETARIA DE ESTADO DA  
SAÚDE- CENTRO DE  
EXCELÊNCIA EM ENSINO,



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO PARA AVALIAR TOLERABILIDADE DO USO DE DROGAS VEGETAIS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE FITOTERAPIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Pesquisador:** Luiz Carlos da Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 35034314.7.3001.5082

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Goiás

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIAS

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.771.217

### Apresentação do Projeto:

O uso de plantas medicinais para prevenção e tratamento de doenças é uma prática altamente difundida pelo Brasil e pelo mundo. Em Goiás, existe uma unidade vinculada à Secretaria do Estado da Saúde do Estado especializada em prescrições fitoterápicas e drogas vegetais (Hospital de Medicina Alternativa - HMA), que atende centenas de pessoas todos os anos. Embora esta unidade de saúde funcione há 26 anos, pouco se conhece sobre os efeitos adversos e possivelmente tóxicos decorrente do uso das plantas, que são comumente prescritas diariamente aos pacientes assistidos.

Existem relatos de vários casos de intoxicação por plantas e, eventos adversos tais como hepatotoxicidade, insuficiência renal, alergia e outros. Neste contexto, o estudo pretende contribuir, pioneiramente, estimando a prevalência de casos de intoxicação e danos hepáticos, renais e hematológicos associados ao uso de medicamentos fitoterápicos.

Os pesquisadores estimaram, por meio do OpenEpi, amostra de 325 pacientes. Serão testadas 25 drogas fitoterápicas comumente prescritas pelos médicos do HMA. Os pacientes usuários do HMA serão escolhidos e convidados de forma aleatória, atendendo aos critérios de inclusão de estar, há pelo menos 3 meses, em uso das drogas, sem histórico de doença hepática, renal ou hematológica, podendo ser de ambos sexos, idade de 18 a 60 anos e IMC entre 18 e 30. Os

**Endereço:** Rua 26 nº 521

**Bairro:** Bairro Santo Antônio

**UF:** GO

**Telefone:** (62)3201-3616

**Município:** GOIANIA

**CEP:** 74.853-070

**E-mail:** cep.ceepp@gmail.com



Centro de  
em Ensino  
Projetos  
Neves Felfel  
LNF

SECRETARIA DE ESTADO DA  
SAÚDE- CENTRO DE  
EXCELÊNCIA EM ENSINO,



Continuação do Parecer: 1.771.217

pacientes farão entrevistas e exames clínicos a fim de verificar suas elegibilidades. O estudo será dividido em duas etapas, uma observacional e outra experimental. Mediante a prescrição médica, os pacientes receberão a medicação encapsulada. Na etapa I, os pacientes serão observados quanto à prevalência de efeitos adversos e danos hepáticos, renais ou hematológicos, com uso de 3 meses ou mais da medicação, por meio de entrevistas e exames clínicos. Na etapa II, será realizado estudo clínico controlado, aberto e randomizado para estabelecer relação de causalidade dos eventos adversos e danos orgânicos encontrados com o uso das drogas vegetais. Pacientes com exames sugestivos de dano hepático, renal ou hematológico comporão o Grupo Exposto (GE). O Grupo Controle (GC) será formado por igual número de pacientes que não apresentarem dano orgânico. O GE terá medicação suspensa por 15 dias, e os exames serão repetidos. O GC manterá a medicação e também repetirá os exames após os 15 d. Dentro do GE, os pacientes que novamente apresentarem os mesmos danos orgânicos, serão investigados clínica e laboratorialmente para pesquisa de outras causas.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

- Contribuir de forma pioneira para estabelecer uma estimativa da prevalência de casos de intoxicação e danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de medicamentos fitoterápicos, por meio de um estudo observacional entre os pacientes

diariamente atendidos no ambulatório médico de fitoterapia do Hospital de Medicina Alternativa da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, bem como procurar estabelecer a relação de causalidade entre estes eventos adversos e o uso das drogas vegetais prescritas nesse serviço.

- Avaliar a qualidade das matérias-primas vegetais utilizadas na fabricação de cápsulas dispensadas no HMA.

- Estimar a prevalência de casos de danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de drogas vegetais. Identificar possíveis relações de casualidade entre estes eventos adversos e o uso de drogas vegetais.

- Avaliar a segurança do uso das drogas vegetais prescritas em ambulatório de fitoterapia.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores relatam como riscos aos pacientes somente aqueles relacionados com a ingestão dos medicamentos fitoterápicos que já seriam normalmente administrados, tendo em vista que não será alterada a receita prescrita pelo médico assistente. Como não existem estudos relacionados aos efeitos adversos e/ou tóxicos das plantas objeto deste estudo, tais riscos não foram relatados.

**Endereço:** Rua 26 nº 521

**Bairro:** Bairro Santo Antônio

**UF:** GO

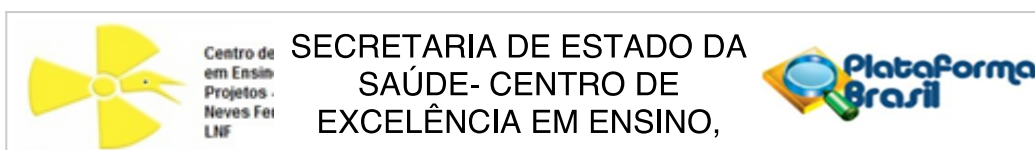
**Município:** GOIANIA

**CEP:** 74.853-070

**Telefone:** (62)3201-3616

**E-mail:** cep.ceepp@gmail.com

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 1.771.217

Como benefícios pode-se destacar o conhecimento da prevalência das reações adversas quanto ao uso de medicamentos fitoterápicos, visando prevenir danos e riscos aos pacientes e prestar, portanto, melhor serviço de saúde na unidade hospital em questão.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo apresenta relevância científica dada importância da temática, que visa proteção ao indivíduo que faz uso dos medicamentos objeto do trabalho. Além disso, como praticamente não existem estudos sobre este assunto, os resultados além de enriquecer a literatura para leigos, profissionais e pesquisadores, podem subsidiar outras pesquisas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador apresentou os itens obrigatórios: Folha de rosto, Projeto completo, TCLE, Emenda e Termo de compromisso da pesquisadora ingressante no estudo.

A emenda adicionou a pesquisadora Herica, incluiu o Hospital de Medicina Alternativa como instituição copartícipe e, além disso, adequou o cronograma do projeto.

**Recomendações:**

Fica como recomendação, que seja feita uma emenda quanto ao TCLE para esclarecimento de alguns pontos que apresentaram linguagem rebuscada, podendo dificultar a compreensão do pretenso participante. Especialmente nos objetivos da pesquisa, substituir termos “eventos adversos”, “prevalência de casos”, “relações de casualidade”.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em reunião dia 10.10.2016 no Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Excelência em Ensino Pesquisa e Projetos Leide das Neves Ferreira o projeto em análise foi APROVADO, com sugestão de acatamento da recomendação acima descrita.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_796411_E2.pdf	20/09/2016 10:13:44		Aceito

**Endereço:** Rua 26 nº 521

**Bairro:** Bairro Santo Antônio

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**CEP:** 74.853-070

**Telefone:** (62)3201-3616

**E-mail:** cep.ceepp@gmail.com



Centro de  
em Ensino  
Projetos .  
Neves Fei  
LNF

SECRETARIA DE ESTADO DA  
SAÚDE- CENTRO DE  
EXCELÊNCIA EM ENSINO,



Continuação do Parecer: 1.771.217

Outros	TERMO_COMPROMISSO_HERICA.pdf	20/09/2016 10:05:35	Luiz Carlos da Cunha	Aceito
Folha de Rosto	HMA_Folha de Rosto0001.pdf	21/08/2014 11:24:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONEP.pdf	19/08/2014 16:39:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	HMA_CONEP_Ago_2014.pdf	19/08/2014 16:38:58		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

GOIANIA, 11 de Outubro de 2016

Assinado por:

**GLAUCIENE UMBELINA DE FREITAS ESTEVES**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua 26 nº 521

**Bairro:** Bairro Santo Antônio

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**CEP:** 74.853-070

**Telefone:** (62)3201-3616

**E-mail:** cep.ceepp@gmail.com

## **Anexo 5 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Meu nome é **Hérica Núbia Cardoso Cirilo**, sou a pesquisadora responsável e minha área de atuação é **Avaliação Clínica de Medicamentos**. Após ler com atenção este documento e ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, **Farmacêutica Hérica Núbia Cardoso Cirilo**, no telefone (62) 996114455, e **Médico Danilo Maciel Carneiro**, nos telefones (62) 3281-9813 e 98600-1709 e **Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha** (Coordenador), nos telefones (62) 3209 6329 e (62) 99994 2586. Em caso de dúvidas ou esclarecimentos sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (UFG), nos telefones (62) 3521 1215.

#### **Informações importantes sobre a pesquisa**

**Título:** Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde.

**Informações sobre quem está aplicando o termo de consentimento:** esta pesquisa será desenvolvida por mim, **Hérica Núbia Cardoso Cirilo**, farmacêutica graduada pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás Objetivo, CRF-GO 3593, área de atuação em **Avaliação Clínica de Medicamentos** e aluna do Doutorado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFG. Estarei sob a coordenação do **Médico Danilo Maciel Carneiro**, professores e pesquisadores da Faculdade de Farmácia da UFG.

#### **Objetivos da pesquisa:**

.Identificar os eventos adversos relacionados com o uso de drogas vegetais em instituição pública de atendimento especializado

.Estimar a prevalência de casos de danos hepáticos, renais ou hematológicos associados ao uso de drogas vegetais.

.Identificar possíveis relações de causalidade entre estes eventos adversos e o uso de drogas vegetais.

.Avaliar a segurança do uso das drogas vegetais prescritas em ambulatório de fitoterapia.

**Detalhamento do procedimento:** Nós, pesquisadores, entraremos em contato com você para marcar as datas das consultas, da dispensação do medicamento e de coletas de sangue e urina.

#### **Especificação dos riscos, prejuízos, desconfortos, lesões que podem ser provocados pela pesquisa:**

Os riscos são aqueles inerentes ao próprio tratamento que você vinha recebendo no Hospital de Medicina Alternativa, independentemente da pesquisa, ou seja, aqueles relacionados ao uso das drogas vegetais (efeitos adversos próprios) e aos procedimentos de coleta de exames de sangue habituais (riscos da punção com agulha da seringa para coletar o sangue).

Todavia, você tem total garantia da liberdade de não aceitar este convite, e também tem liberdade de abandonar o projeto a qualquer momento durante a pesquisa, sem qualquer prejuízo da continuidade do tratamento atual.

No caso de qualquer efeito adverso, caso você deseje, lhe será prestado atendimento médico e direito à realização de exames e tratamento em relação a sintomas provenientes do uso dos medicamentos da pesquisa.

**Informação sobre o direito de pleitear indenização em casos de danos decorrentes de sua participação na pesquisa:** Você terá o direito de pleitear indenização, caso o dano seja comprovadamente decorrente de atividades relacionadas diretamente ao objeto da pesquisa.

**Informação sobre o direito de ressarcimento de despesas pela sua participação:** Não haverá ressarcimento para gastos feitos durante a sua participação neste projeto.

**Esclarecimento sobre pagamento ou gratificação financeira pela sua participação:** Você não receberá nenhum tipo de pagamento ou gratificação por participar desta pesquisa. Participarão da pesquisa aqueles que se apresentarem de forma espontânea e voluntária.

**Período de participação:** A coleta de sangue poderá ocorrer no período de outubro/2016 a dezembro de 2017, com datas previamente agendadas.

**Garantia de sigilo:** O sigilo da sua participação está garantido, porque somente os pesquisadores terão acesso ao termo de consentimento e aos dados das amostras coletadas.

**Garantia da liberdade na participação:** Você tem garantida a liberdade de não aceitar este convite, e também tem liberdade de abandonar o projeto a qualquer momento durante a pesquisa, sem qualquer prejuízo da continuidade do tratamento atual.

**Dados coletados:** os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

**Consentimento da participação da pessoa como participante da pesquisa**

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_,  
CPF \_\_\_\_\_, número de prontuário \_\_\_\_\_ abaixo assinado, concordo em participar do **Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde**, sob a responsabilidade da Farmacêutica Hérica Núbia Cardoso Cirilo, do Médico Danilo Maciel Carneiro e do professor Dr. Luiz Carlos da Cunha, como participante voluntário. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pela pesquisadora Hérica Núbia Cardoso Cirilo sobre a pesquisa, e dos procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Goiânia, \_\_\_\_/\_\_\_\_\_/201\_

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do participante em participar.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura da 1ª testemunha

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura da 2ª testemunha

Observações complementares: \_\_\_\_\_

**Anexo 6 – Parecer da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.**



SECRETARIA  
DE ESTADO DA SAÚDE



GABINETE DO SECRETÁRIO  
Gerência da Secretaria Geral



PROCESSO Nº : 201600010016201  
INTERESSADO : HÉRICA NUBIA CARDOSO CIRILO  
ASSUNTO : PROJETO

DESPACHO nº 1928/2016-GAB/SES – Tratam os presentes autos sobre requerimento, formulado por Hérica Nubia Cardoso Cirilo, para que seja autorizada a execução da pesquisa intitulada “*Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde*”, a ser realizada no HMA/SES-GO.

A Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS, por meio do Despacho nº 48/2016-CEEPP-LNF/SEST-SUS/SES/GO (fls. 33), manifestou favorável diante do acordo das diretorias do HMA/SES-GO, o parecer consubstanciado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG, declaração de comprometimento da pesquisadora, declaração do HMS/SES-GO como instituição coparticipante e todos os documentos estabelecidos pela IN nº 19/2011 – GAB/SEST-SUS/SES-GO.

Destarte, consubstanciado na manifestação da Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS, **autorizo** a pesquisa intitulada “*Estudo clínico controlado para avaliar tolerabilidade do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório de fitoterapia do sistema único de saúde*”, a ser realizada por Hérica Nubia Cardoso Cirilo, no HMA/SES-GO.

Ressaltando que a pesquisa só poderá ser iniciada após autorização e a ratificação do Comitê de Ética em Pesquisa – Centro de Excelência em Ensino, Pesquisas e Projeto – Leide da Neves Ferreira, nos termos do Despacho da SEST -SUS, acima mencionado.

Encaminhem-se os presentes autos à **Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS – SEST/SUS**, para ciência e prosseguimento do feito.

Secretaria de Estado da Saúde, em Goiânia, aos 22 dias do mês de julho de 2016.

LEONARDO MOURA VILELA

Secretário de Estado da Saúde

**Anexo 7 – Laudos de controle de qualidade das drogas vegetais utilizadas.**



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** AÇAFRÃO PO  
**Parte Utilizada:** Rizoma  
**Validade:** 11/2017  
**Fabricação:** 01/2016

**Nosso Lote:** 058851  
**Origem:** Nacional  
**Nossa Validade:** 11/2017  
**Lote Fornecedor:** ACAF009

**Nome Científico:** Curcuma longa L.  
**Esterilização:** Houve  
**Método Secagem:** Estufa

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Laranja

**Odor:** Característico

**Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Aspecto Macroscópico: Pó fino de aspecto homogêneo. Aspecto Microscópico: Não é realizada análise microscópica por não ser possível a visualização das estruturas histológicas que caracterizam a espécie.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Óleo essencial	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó fino	De acordo
Elementos Estranhos	Ausente	De acordo
Umidade	De 1 a 13 %	12,0%
Cinzas Totais	De 1 a 10 %	1,39%
Cinzas Insolúveis	De 0,01 a 3,5 %	0,19%
Densidade	De 0,2 a 0,7 g/ml	0,494 g/mL

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### OBSERVAÇÕES

Densidade sem compactação.

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 10/03/2016

**Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARMACOPÉIA Brasileira, 5ª edição. Metodologia do fabricante.

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF 35.044

*Paula m. Pezzatti*

Farmacêutica Co Responsável  
Dra. Karina Maria da Silva CRF 66.627

*Karina m. Silva*

Tel: +55 (19) 3429-1199 | Estrada Vicente Bellini, 175 - CEP 13428-000 - Piracicaba - SP  
CNPJ: 00 602 210/0001-50 | Inscrição Estadual: 535:230.985.119 | Aut. func: MS.1.059837

## INFORMAÇÕES GERAIS

<b>Nomenclatura:</b> ALCACHOFRA	<b>Nosso Lote:</b> 058777	<b>Nome Científico:</b> Cynara scolymus L.
<b>Parte Utilizada:</b> Folhas	<b>Origem:</b> Marrocos	<b>Esterilização:</b> Houve
<b>Validade:</b> 10/2017	<b>Nossa Validade:</b> 10/2017	<b>Método Secagem:</b> Estufa
<b>Fabricação:</b> 10/2015	<b>Lote Fornecedor:</b> 4	

## CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

<b>Cor:</b> Verde esbranquiçado	<b>Odor:</b> Característico	<b>Sabor:</b> Característico
---------------------------------	-----------------------------	------------------------------

## ANÁLISES BOTÂNICAS

Macro: Folhas pinatipartidas, contorno geralmente lanceolado, a face superior é verde-escuro e a inferior veludosa esbranquiçada. Micro: A epiderme superior é formada de células retangulares, grandes e apresenta poucos estomas, os pelos tectores são plurielulares, unisseriados, o mesofilo é formado por células palicádicas e esponjosas.

## TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Cinarina	Outros

## CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Rasura	De acordo
Elementos Estranhos	Máximo 2%	De acordo
Umidade	De 2 a 14 %	9,5%
Cinzas Totais	De 6 a 25 %	13,33%
Cinzas Insolúveis	De 0,5 a 7 %	3,4%

## CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

## CONCLUSÃO

<b>Data da análise:</b> 12/02/2016	<b>Conclusão:</b> Aprovado
------------------------------------	----------------------------

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARMACOPÉIA Brasileira, 5ª ed. Índice Terapêutico Fitoterápico:ITF. 2ª ed. 2013

## RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF 35.044

*Paula m. Pezzatti*

Farmacêutica Co Responsável  
Dra. Karina Maria da Silva CRF 66.627

*Karina m. Silva*



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** CAMOMILA PÓ  
**Parte Utilizada:** Flores  
**Validade:** 08/2017  
**Fabricação:** 08/2015

**Nosso Lote:** 057523  
**Origem:** Nacional  
**Nossa Validade:** 08/2017  
**Lote Fabricante:** 7

**Nome Científico:** Matricaria chamomila  
**Esterilização:** Houve  
**Método Secagem:** Estufa

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Pardo amarelado

**Odor:** Característico

**Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Análise Macroscópica: Pó de aspecto homogêneo. Análise Microscópica: Não é realizado análise microscópica por não ser possível a visualização das estruturas histológicas que caracterizam a espécie.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Flavonóides e Óleo essencial	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó grosso	De acordo
Elementos Estranhos	Ausente	De acordo
Umidade	De 1 a 11 %	6,7%
Cinzas Totais	De 1 a 14 %	10,79%
Cinzas Insolúveis	De 0,1 a 4 %	2,47%
pH	NA	NA
Solubilidade	NA	NA
Densidade	De 0,15 a 0,6 g/ml	0,305 g/mL
Líquido Extrator	NA	NA
Teor Alcoólico	NA	NA
Resíduo Seco	NA	NA

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### OBSERVAÇÕES

Densidade sem compactação.

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 29/10/2015

**Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARMACOPÉIA Brasileira, 5ª ed. Índice Terapêutico Fitoterápico:ITF, 2ª ed. 2013

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Karina M. da Silva CRF: 66.627

Farmacêutica Co-Responsável  
Dra. Lilian C. Faganello CRF:75.642

CERTIFICADO DE ANALISE  
#####



**Purifarma**

PRODUTO...: CAVALINHA  
FABRIC...: 30/07/15 PROCED...: BRASIL  
VALIDADE...: 30/07/18 ORIGEM...: BRASIL  
LOTE FAB/INTERNO...: AUTO0595

EMISSAO...: 22/04/16  
N.FISCAL...: 000032276

NOME DO PRODUTO: CAVALINHA (Equisetum arvense L)  
FAMILIA: Equisetaceae arvense L.  
PARTE UTILIZADA: PARTE AEREA

BOLETIM DE ANALISE: 405/16 O.R.: 8.107/16

TESTES	ESPECIFICACAO	RESULTADOS
ASPECTO FISICO:	PO CINZA ESVERDEADO DE ODOR E SABOR CARACTERISTICO	CONFORME
ELEMENTOS ESTRANHOS:	MAX. 5.0%	AUSENTE
AGUA (105°C EM ESTUFA):	MAX. 10,0%	9,64%
pH(sol. 10%):	3,0 - 7,0	5,25
CINZAS TOTAIS:	MIN. 12% E MAX. 27%	25,49%
CINZAS INSOLUVEIS:	MIN. 3% E MAX. 15%	9,99%
DENSIDADE APARENTE:	0,200 - 0,600g/mL	0,235g/mL
SOLUBILIDADE:	INSOLUVEL EM AGUA	INSOLUVEL EM AGUA
DETERMINACAO DE AMIDO:	INFORMATIVO	PRESENTE
ATIVO "A":	TEOR DE FLAVONIODES EXPRESSOS COMO ISOQUERCETINA - MIN.0,3%	0,31%

TESTE MICROBIOLÓGICO

CONTAGEM TOTAL BACTERIAS:	MAX. 10000 UFC/G	CONFORME
BOLORES E LEVEDURAS:	MAX. 100 UFC/G	CONFORME
E. COLI:	AUSENTE/g	CONFORME
S. AUREUS:	AUSENTE/10g	CONFORME
SALMONELLA sp.	AUSENTE/10g	CONFORME
BACTERIAS GRAM NEGATIVA BILE TOLERANTE B	MAX. 100UFC/g	CONFORME

OBS.: DADOS RESULTANTES DA AVALIACAO ANALITICA REALIZADA PELO FABRICANTE/FORNECEDOR (DESENV.LOCAL/EP 8.0).  
ESTE INSUMO FOI DISTRIBUIDO PELA GEMINI-FILIAL SP NA EMBALAGEM ORIGINAL DO FABRICANTE/FORNECEDOR.

DISPOSICAO: APROVADO

DRA. MARTA O. MELATTO  
FARM. RESP. CRF-SP Nº 52.590

SERVICO DE ATENDIMENTO GEMINI: [sacgo@geminifarmaceutica.ind.br](mailto:sacgo@geminifarmaceutica.ind.br) 08007715008

**Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos Ltda**

[www.purifarma.com.br](http://www.purifarma.com.br)

**Matriz - Goiás**

Via Primária 4D, Qd 08 A, Módulo 01 e 02, D.A.I.A  
Anápolis / GO / Brasil - CEP 75132-105  
Fone: 55 62 3701-5460

**Filial - São Bernardo do Campo**

Rua Faustino Negri, 285 Galpão 05 - Cooperativa  
SBC / SP / Brasil - CEP 09851-720  
Fone: 55 11 2067-5600

**Filial - São Paulo**

Rua Coronel Cabrita, 137 - Jd. da Glória  
São Paulo / SP / Brasil - CEP 01545-030  
Fone: 55 11 2067-5600

# Espinheira Santa Pó

Fabricação 10/09/2015  
Validade 10/09/2018  
Lote ALL 061064

Procedência NACIONAL  
Origem BRASIL

Categoria Insumo Farmacêutico

Ensaio e Especificações	Resultado	Referência	Laboratório
<b>1. Contagem total</b>			
Máximo de 10.000 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>2. Bolores e leveduras</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>3. E. coli</b>			
Ausente/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>4. Salmonella sp</b>			
Ausente/10g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>5. Staphylococcus aureus</b>			
Ausente/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>6. Bactérias Gram Negativa Bile Tolerante</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ÁGUA</b>			
Máximo de 12%. 105°C em estufa.	8,81%	Fabricante	Fabricante
<b>ARMAZENAMENTO</b>			
Em local seco e arejado, sem umidade e calor.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ASPECTO</b>			
Pó.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>CINZAS TOTAIS</b>			
Máximo de 8%.	7,8%	Fabricante	Fabricante
<b>COR</b>			
Verde amarelada.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>DENSIDADE APARENTE</b>			
Entre 0,2g/mL e 0,6g/mL.	0,402g/mL	Fabricante	Fabricante
<b>DETERMINAÇÃO DE AMIDO</b>			
Informativo.	Ausente.	Fabricante	Fabricante
<b>ELEMENTOS ESTRANHOS</b>			
Máximo de 2%	Ausente	Fabricante	Fabricante
<b>ÍNDICE DE ESPUMA</b>			
Mínimo de 250.	250	Fabricante	Fabricante
<b>ODOR</b>			
Característico.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>pH (Sol. 10%)</b>			
Entre 3 e 7.	5,9	Fabricante	Fabricante
<b>SABOR</b>			
Característico.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>SOLUBILIDADE</b>			
Insolúvel em água.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>TEOR DE TANINOS</b>			
Mínimo de 2%.	2,07%	Fabricante	Fabricante

Fabricante: SANTOS  
Lote do Fabricante: RUTO1042  
Informações adicionais:

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

## Espinheira Santa Pó

Fabricação	Validade	Lote	Procedência
10/09/2015	10/09/2018	ALL 061064	NACIONAL
Categoria			Origem
Insumo Farmacêutico			BRASIL

---

- Nome científico: Maytenus Illicifolia Mart. Ex Reissek;
- Parte Utilizada: Folha;
- Família: Celastraceae;
- Método de secagem: À sombra;
- Esterilização: Sim;
- G M O :
- L i B S E ;

Informações importantes:  
Manter em local seco e arejado.  
Manter em recipiente fechado.  
Manter em temperatura ambiente.

Certificado de Qualidade All Chemistry Número ALL 061064-0 em 31/03/2016

---

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

---



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** GENGIBRE PÓ  
**Parte Utilizada:** Rizoma  
**Validade:** 11/2017  
**Fabricação:** 05/2015

**Nosso Lote:** 058733  
**Origem:** Brasil  
**Nossa Validade:** 11/2017  
**Lote Fornecedor:** GENG004

**Nome Científico:** Zingiber officinalis  
**Esterilização:** Houve  
**Método Secagem:** Estufa

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Amarelo      **Odor:** Característico      **Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Aspecto macroscópico: Pó de aspecto homogêneo, coloração amarelado, odor aromático característico e sabor picante e ardente característico. Aspecto microscópico: Súber espesso; parênquima cortical possui zona externa muito densa córnea, pouco espessa e com grande número de glândulas oleíferas arredondadas.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Óleo essencial e Flavonoides	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó fino	De acordo
Elementos Estranhos	Ausente	De acordo
Umidade	De 1 a 13 %	12,0%
Cinzas Totais	De 1 a 10 %	1,29%
Cinzas Insolúveis	De 0,01 a 3 %	0,16%
Densidade	De 0,2 a 0,55 g/mL	0,496 g/mL

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### OBSERVAÇÕES

Densidade sem compactação.

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 12/02/2016      **Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002./ SIMÕES, C.M.O. et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. s. ed. Editora UFRGS/UFSC, 2004.

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF 35.044

*Paula m. Pezzatti*

Farmacêutica Co Responsável  
Dra. Karina Maria da Silva CRF 66.627

*Karina m. Silva*

Tel: +55 (19) 3429-1199 | Estrada Vicente Bellini, 175 - CEP 13428-000 - Piracicaba - SP  
CNPJ: 00 602 210/0001-50 | Inscrição Estadual: 535:230.985.119 | Aut. func: MS.1.059837



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** GUACO PÓ  
**Parte Utilizada:** Folha  
**Validade:** 01/2017  
**Fabricação:** 01/2015

**Nosso Lote:** 055650  
**Origem:** Nacional  
**Nossa Validade:** 01/2017  
**Lote Fornecedor:** 8

**Nome Científico:** Mikania glomerata  
**Esterilização:** Houve  
**Método Secagem:** Estufa

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Esverdeado

**Odor:** Característico

**Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Aspecto macroscópico: Folhas opostas, pecioladas, ápice acuminado, margem inteira, limbo glabro. Aspecto microscópico: Em corte paradérmico observa-se na epiderme inferior células sinuosas e estômatos anisocíticos; em corte transversal observa-se parênquima paliçádico, parênquima lacunoso e presença de canal secretor.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Cumarina	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó grosso	De acordo
Elementos Estranhos	Ausente	De acordo
Umidade	De 1 a 12 %	5,6%
Cinzas Totais	De 1 a 10 %	7,02%
Cinzas Insolúveis	De 0,1 a 4 %	1,51%
pH	NA	NA
Solubilidade	NA	NA
Densidade	De 0,2 a 0,6 g/ml	*0,381 g/mL
Líquido Extrator	NA	NA
Teor Alcoólico	NA	NA
Resíduo Seco	NA	NA

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### OBSERVAÇÕES

Densidade sem compactação.

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 26/03/2015

**Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

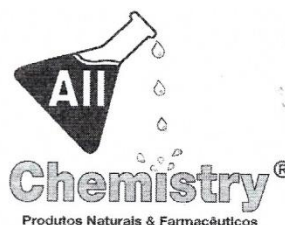
FARMACOPÉIA Brasileira, 5. ed. COSTA, Aloísio Fernandes, Farmacognosia, 1994. LORENZI, Harri, MATOS, F. J. Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas, 2000. WAGNER, H., BLADT, S., Plant

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Karina M. da Silva CRF: 66.627

Farmacêutica Co-Responsável  
Dra. Lilian C. Faganello CRF: 75.642

FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA  
NFe normal de saída 176328 série 2 em 13/12/2016



## Maracujá Folha Pó

Fabricação	Validade	Lote	Procedência
16/11/2016	16/11/2019	ALL 063509	NACIONAL
Categoria			Origem
Insumo Farmacêutico			BRASIL

Ensaio e Especificações	Resultado	Referência	Laboratório
<b>1. Contagem Total de Bactéria Aeoróbia</b> Máximo de 10.000 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>2. Bolores e leveduras</b> Máximo de 100 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>3. Bactérias Gram Negativa Bile Tolerante</b> Máximo de 100UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>4. Escherichia coli</b> Ausência/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>5. Staphylococcus aureus</b> Ausência/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>6. Salmonella sp</b> Ausência/10g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ÁGUA (105°C em estufa)</b> Máximo de 11%.	9,13%	Fabricante	Fabricante
<b>ARMAZENAMENTO</b> Local seco e arejado, sem umidade e calor.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ASPECTO</b> Pó.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>CINZAS TOTAIS</b> Máximo de 10%.	8,55%	Fabricante	Fabricante
<b>COR</b> Pardo esverdeado.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>DENSIDADE APARENTE</b> Entre 0,2g/mL e 0,6g/mL.	0,318g/mL	Fabricante	Fabricante
<b>DETERMINAÇÃO DE AMIDO</b> Informativo.	Ausente	Fabricante	Fabricante
<b>ÍNDICE DE ESPUMA</b> Máximo de 100.	100	Fabricante	Fabricante
<b>MATERIAL ESTRANHO</b> Máximo de 2%.	Ausente	Fabricante	Fabricante
<b>ODOR</b> Característico.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>pH (Sol. 10%)</b> Entre 3 e 7.	5,1	Fabricante	Fabricante
<b>SABOR</b> Adocicado.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>SOLUBILIDADE</b> Insolúvel em água.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>TEOR DE FLAVONÓIDES</b> Mínimo de 1%. Expressos em Apigenina.	1,25%	Fabricante	Fabricante

Fabricante: SANTOS FLORA  
Lote do Fabricante: AUTO6359  
Informações Adicionais:

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

  
Cintia Regina Maestre Paschoal  
CRF-SP: 33.229

FUNDAÇÃO DE APOIO A PESQUISA  
NFe normal de saída 176328 série 2 em 13/12/2016



## Maracujá Folha Pó

Fabricação	Validade	Lote	Procedência
16/11/2016	16/11/2019	ALL 063509	NACIONAL
Categoria			Origem
Insumo Farmacêutico			BRASIL

- Nome Científico: Passiflora edulis Sims;
- Parte Utilizada: Folha;
- Método de Secagem: Secador com aquecimento;
- Esterilização: Sim;
- Família: Passifloraceae.
- GMO: Livre;
- BSE: Livre;

Informações importantes:

Manter em local seco e arejado.

Manter em recipiente fechado.

Manter em temperatura ambiente.

Certificado de Qualidade All Chemistry Número ALL 063509-0 em 05/12/2016

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

  
Cintia Regina Maestre Paschoal  
CRF-SP: 33.229



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** MELISSA OFFICINALIS  
**PÓ**  
**Esterilização:** Houve  
**Método Secagem:** Estufa

**Nosso Lote:** 059170  
**Parte Utilizada:** Folha  
**Validade:** 04/2018  
**Fabricação:** 04/2016

**Nome Científico:** Melissa officinalis L.  
**Origem:** Brasil  
**Nossa Validade:** 04/2018  
**Lote Fornecedor:** 4

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Verde escuro

**Odor:** Característico

**Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Análise Macroscópica: Pó de aspecto homogêneo. Análise Microscópica: Não é realizada análise microscópica por não ser possível a visualização das estruturas histológicas que caracterizam a espécie.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Flavonóides e Óleo essencial	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó grosso	De acordo
Elementos Estranhos	Ausente	De acordo
Umidade	De 1 a 12 %	9,5%
Cinzas Totais	De 3 a 20 %	17,77%
Cinzas Insolúveis	De 0,5 a 5 %	4,92%
Densidade	De 0,15 a 0,45 g/ml	0,278 g/mL

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	10 ufc/g	De acordo
Contagem de Enterobactérias	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 19/04/2016

**Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARMACOPÉIA Brasileira, 5ª edição. ALONSO, Jorge R. Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas, 1994. WAGNER, H., BLADT, S., Plant Drug Analyses, A Thin Layer Chromatography

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF 35.044

Farmacêutica Co Responsável  
Dra. Karina Maria da Silva CRF 66.627

*Paula m. Pezzatti*

*Karina m. Silva*

Tel: +55 (19) 3429-1199 | Estrada Vicente Bellini, 175 - CEP 13428-000 - Piracicaba - SP  
CNPJ: 00 602 210/0001-50 | Inscrição Estadual: 535:230.985.119 | Aut. func: MS.1.059837



#### INFORMAÇÕES GERAIS

**Nomenclatura:** MULUNGU PÓ

**Parte Utilizada:** Casca

**Validade:** 06/2017

**Fabricação:** 10/2014

**Nosso Lote:** 058956

**Origem:** Brasil

**Nossa Validade:** 06/2017

**Lote Fornecedor:** 53/34

**Nome Científico:** Erythina mulungu

**Esterilização:** Houve

**Método Secagem:** NA

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

**Cor:** Amarelo claro

**Odor:** Característico

**Sabor:** Característico

#### ANÁLISES BOTÂNICAS

Análise Macroscópica: A casca apresenta-se em fragmentos achatados, levemente curvos, com superfície externa quando apresenta súber de cor pardo avermelhado longitudinalmente ou verde claro quando está ausente. Internamente de cor parda clara amarelada ou pardo escuro. Análise Microscópica: O parênquima cortical apresenta grandes grupos de células pétreas dispostos irregularmente.

#### TESTES DE IDENTIFICAÇÃO

Análise	Método
Positivo para Taninos	Outros

#### CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Análise	Especificação	Resultado
Aspecto	Pó	De acordo
Elementos Estranhos	Máx. 2,0%	De acordo
Umidade	Máx. 14,0%	4,9%
Cinzas Totais	Máx. 20,0%	8,10%
Cinzas Insolúveis	Máx. 8,0%	1,73%
pH	4,50 - 6,50	5,64
Densidade	0,400 a 0,600 g/mL	0,466 g/mL

#### CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Análise	Especificação	Resultado	Conclusão
Contagem Padrão em placas	Máx. 10.000 ufc/g	< 10 ufc/g	De acordo
Bolores e Leveduras	Máx. 100 ufc/g ou mL	< 10 ufc/g	De acordo
Escherichia coli (coliformes)	Ausência	Ausente	De acordo
Staphylococcus aureus	Ausência	Ausente	De acordo
Pseudomonas aeruginosas	Ausência	Ausente	De acordo
Salmonella sp	Ausência	Ausente	De acordo

#### OBSERVAÇÕES

Dados transcritos do laudo do fornecedor.

#### CONCLUSÃO

**Data da análise:** 09/03/2016

**Conclusão:** Aprovado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Farmacopéia Brasileira 5ª ed. AOAC 1990, 16ª ed., Capítulo 26, Página 16 - Método 26.1.37 Especificação e metodologia conforme laudo do fornecedor.

#### RESPONSÁVEIS

Farmacêutica Responsável Técnica  
Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF 35.044

*Paula m. Pezzatti*

Farmacêutica Co Responsável  
Dra. Karina Maria da Silva CRF 66.627

*Karina m. Silva*

Tel: +55 (19) 3429-1199 | Estrada Vicente Bellini, 175 - CEP 13428-000 - Piracicaba - SP  
CNPJ: 00 602 210/0001-50 | Inscrição Estadual: 535:230.985.119 | Aut. func: MS.1.059837

## Pata de Vaca Pó

Fabricação 25/09/2015 Validade 25/09/2018 Lote ALL 061075 Procedência NACIONAL  
 Categoria Insumo Alimenticio Origem BRASIL

Ensaio e Especificações	Resultado	Referência	Laboratório
<b>1. Contagem total</b>			
Máximo de 10.000 UFC/g.	< 10.000 UFC/g	MA 71440	All Chemistry
<b>2. Bolores e leveduras</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	<100 UFC/g	MA 71440	All Chemistry
<b>3. E.coli</b>			
Ausente/g.	Ausente	MA 71440	All Chemistry
<b>4. Salmonella sp</b>			
Ausente/10g.	Ausente	MA 71440	All Chemistry
<b>5. Staphylococcus aureus</b>			
Ausente/g.	Ausente	MA 71440	All Chemistry
<b>6. Bactérias Gram Negativa Bile Tolerante B</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	<100 UFC/g	MA 71440	All Chemistry
<b>ARMAZENAMENTO</b>			
Armazenar em local seco e arejado, longe de umidade e calor.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>ASPECTO</b>			
Pó.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>CINZAS TOTAIS</b>			
Máximo de 18%.	7,06%	MA 71440	All Chemistry
<b>COR</b>			
Pardo esverdeado.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>DENSIDADE APARENTE</b>			
Entre 0,2g/mL e 0,6g/mL.	0,364g/mL	MA 71440	All Chemistry
<b>DETERMINAÇÃO DE AMIDO</b>			
Informativo.	Ausente.	MA 71440	All Chemistry
<b>ELEMENTOS ESTRANHOS</b>			
Máximo de 2%.	0%	MA 71440	All Chemistry
<b>ODOR</b>			
Característico.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>pH (Sol. 10%)</b>			
Entre 3 e 7.	5,33	MA 71440	All Chemistry
<b>SABOR</b>			
Característico.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>SOLUBILIDADE</b>			
Insolúvel em água.	De acordo	MA 71440	All Chemistry
<b>TEOR DE TANINOS TOTAIS</b>			
Mínimo de 0,5%.	4,56%	MA 71440	All Chemistry
<b>TESTE PARA SAPONINAS</b>			
Positivo.	Positivo.	MA 71440	All Chemistry
<b>UMIDADE</b>			
Máximo de 14%. 105°C em estufa.	5,99%	MA 71440	All Chemistry

MA 71440 - Metodologia Analítica da All Chemistry. Especificações fornecidas pelo fabricante.

Fabricante: SANTOS  
 Lote do Fabricante: RUTO1740

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

## Pata de Vaca Pó

<b>Fabricação</b>	<b>Validade</b>	<b>Lote</b>	<b>Procedência</b>
25/09/2015	25/09/2018	ALL 061075	NACIONAL
<b>Categoria</b>			<b>Origem</b>
Insumo Alimentício			BRASIL

---

Informações adicionais:

- Nome científico: Bauhinia forficata L.;
- Parte utilizada: Folha;
- Método de secagem: À sombra;
- Esterilização: Sim;
- Família: Fabaceae-Cercideae;
- **G M O :**
- **L i B S E :**

Informações importantes:

- Manter em local seco e arejado.
- Manter em recipiente fechado.
- Manter em temperatura ambiente.

Certificado de Qualidade All Chemistry Número ALL 061075-1 em 11/04/2016

Fracionamentos: 061075-2

---

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

---

## Quebra Pedra Pó

Fabricação 15/03/2016 Validade 02/03/2019 Lote ALL 061067 Procedência NACIONAL  
Categoria Insumo Farmacêutico Origem BRASIL

Ensaio e Especificações	Resultado	Referência	Laboratório
<b>1. Contagem Total</b>			
Máximo de 10.000 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>2. Bolores e leveduras</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>3. E.coli</b>			
Ausente/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>4. Salmonella sp</b>			
Ausente/10 g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>5. Staphylococcus aureus</b>			
Ausente/ g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>6. Bactérias Gram Negativa Bile tolerante</b>			
Máximo de 100 UFC/g.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ÁGUA</b>			
Máximo de 10%. 105 °C em Estufa.	7,19%	Fabricante	Fabricante
<b>ARMAZENAMENTO</b>			
Armazenar em local seco e arejado, sem umidade e calor.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>ASPECTO</b>			
Pó.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>CINZAS TOTAIS</b>			
Máximo de 6%.	5,34%	Fabricante	Fabricante
<b>COR</b>			
Esverdeado.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>DENSIDADE APARENTE</b>			
Entre 0,2g/mL e 0,6g/mL.	0,301g/mL	Fabricante	Fabricante
<b>DETERMINAÇÃO DE AMIDO</b>			
Informativo.	Ausente.	Fabricante	Fabricante
<b>ELEMENTOS ESTRANHOS</b>			
Máximo de 2%.	Ausente	Fabricante	Fabricante
<b>ODOR</b>			
Inodoro.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>pH (Sol. 10%)</b>			
Entre 3 e 7.	4,65	Fabricante	Fabricante
<b>SABOR</b>			
Amargo no início da mastigação.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>SOLUBILIDADE</b>			
Insolúvel em água.	De acordo	Fabricante	Fabricante
<b>TANINOS TOTAIS</b>			
Mínimo de 6,5%.	6,54%	Fabricante	Fabricante

Fabricante: SANTOS  
Código do Fabricante: AUC03205  
Informações Adicionais:

- Família: Phyllanthaceae;
- Método de secagem: A sombra;

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

## Quebra Pedra Pó

Fabricação	Validade	Lote	Procedência
15/03/2016	02/03/2019	ALL 061067	NACIONAL
<b>Categoria</b>			<b>Origem</b>
Insumo Farmacêutico			BRASIL

---

- Nome Científico: Phyllanthus niruri L;
- Parte Utilizada: Planta inteira;
- Esterilização: Sim;
- G M O
- L i B S E ;

Informações importantes:

Manter em local seco e arejado.

Manter em recipiente fechado.

Manter em temperatura ambiente.

Certificado de Qualidade All Chemistry Número ALL 061067-0 em 31/03/2016

---

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

---