

Vigilância pós-comercialização da Aguardente Alemã® (*Operculina macrocarpa* e *Convolvulus scammonia*)

Marta Maria de F. Fonteles,^{*,1,2} Edith T. Venâncio,² Emiliano Ricardo Vasconcelos Rios,²
Brígida Maria B. Bessa,³ Eudiana V. Francelino,¹ Denilla Maria S. Carvalho,¹
Helena Lutécia L. Coelho¹

¹Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, 60431-327 Fortaleza-CE, Brasil,

²Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 60430-270 Fortaleza-CE, Brasil,

³Curso de Especialização em Assistência Farmacêutica, Escola de Saúde Pública, 60000-000 Fortaleza-CE, Brasil

RESUMO: A Aguardente Alemã (AA), produzida a partir dos extratos das raízes de *Operculina macrocarpa* e *Convolvulus scammonia*, conhecida, também, como “jalapa composta”, é indicada como laxante, mas é utilizada, popularmente, para as mais variadas patologias. Este trabalho objetivou delinear o perfil do usuário desse fitoterápico, a forma de administração e as principais indicações de uso relatadas pelo usuário, utilizando, para isto, um questionário aplicado à população (n = 125) no momento da dispensação do produto em farmácias de Fortaleza, Ceará. Os usuários eram, na sua maioria, mulheres, com idade de 41 a 60 anos. A administração de AA era feita, em geral, com uma colher de chá (5 mL; 46,4%), uma vez por dia (87%), sem um horário fixo de tomada; administrando com chá ou água, prioritariamente. A população referiu usar AA, principalmente, para problemas circulatórios (63%) e cefaléia (13,1%). A atividade purgativa, rotulada na formulação do produto comercializado, foi pouco referida. Desta feita, nossos resultados subsidiam importantes informações para o processo de certificação de AA junto às agências regulatórias e enfatizam a necessidade de mais estudos de vigilância pós-comercialização, para a garantia do uso racional do produto pelo usuário.

Unitermos: *Operculina macrocarpa*, *Convolvulus scammonia*, Convolvulaceae, aguardente Alemã, vigilância pós-comercialização, fitoterápicos.

ABSTRACT: “Post-marketing surveillance of the Aguardente Alemã® (*Operculina macrocarpa* and *Convolvulus scammonia*)”. The “Aguardente Alemã” (AA), produced from extracts of the roots of *Operculina macrocarpa* and *Convolvulus scammonia*, also known as “composed jalapa”, is indicated as laxative, but it is used, popularly, for several diseases. Our objective was to delineate the user profile of this herbal medicine, the way it is managed and the main use indications referred by users through a questionnaire applied to the population (n = 125) at the moment of the AA dispensing in community pharmacies of Fortaleza, Ceará. The users were mainly women, aged between 41 and 60 years. The administration of AA was generally done with a tea spoon (5 mL; 46.4%), once per day (87%), without an established time for taking; managing it with tea and water, principally. It was indicated by the population for using in diseases as circulatory problems (63%) and migraine (13.1%). The laxative activity, labeled in the formulation of the product, was poorly related. Thus, our results provide important information for the certification process of AA to the regulatory agencies and emphasize the necessity of more studies of post-marketing surveillance for the guarantee of the rational use of this product to the user.

Keywords: *Operculina macrocarpa*, *Convolvulus scammonia*, Convolvulaceae, aguardente Alemã, post-marketing surveillance, herbal medicines.

INTRODUÇÃO

A maioria da população de países em desenvolvimento utiliza plantas ou preparações vegetais em seus cuidados básicos de saúde. A falta de informações

sobre os benefícios e possíveis riscos do uso de plantas medicinais é um dos principais fatores que contribui para o uso indiscriminado de ervas. Também, muitas das espécies vegetais utilizadas na medicina popular apresentam propriedades farmacológicas comprovadas,

no entanto, fatores, como a preparação incorreta das plantas, podem interferir na eficácia do tratamento (Bastos, 2007).

Preocupados com o aumento do consumo de ervas e fitomedicamentos pela população (Blumenthal, 2000; Rahman, 2002; Elvin-Lewis, 2001), associado à tradição e crença popular existente de que o produto natural é sempre seguro, sem riscos e efeitos colaterais, os sistemas de farmacovigilância de todo o mundo incluíram a monitorização das plantas medicinais, baseando-se nas diretrizes propostas pelo *Working Groups Meeting on Safety Monitoring and Pharmacovigilance of Herbal Medicines* (Rahman, 2002; WHO, 2003). Associado a isso, outro tipo de estudo farmacoepidemiológico, os “Estudos de Utilização de Medicamentos” também devem ser executados para o uso racional dos fitomedicamentos perfazendo a vigilância pós-comercialização.

Focalizando o Brasil, um dos detentores da maior biodiversidade do planeta, setores definidores de políticas públicas estão despertando para a necessidade da apropriação desse patrimônio, seja nos aspectos culturais, ecológicos, econômicos ou sociais. Isto pode ser observado, por exemplo, pela publicação da resolução - RDC nº17 (24/02/2000) e de uma mais recente (Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004), que visam normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto à Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), o que irá assegurar a qualidade, segurança e eficácia destes produtos e resguardar, conseqüentemente, a saúde dos consumidores.

Nesse contexto, o conhecimento sobre os aspectos gerais relacionados à utilização da Aguardente Alemã (AA), um fitoterápico oficial (Farmacopéia Brasileira, 1ª edição-tintura de jalapa composta) se faz necessário, uma vez que ela está no mercado a mais de 50 anos e não possui ainda estudos científicos que comprovem a sua qualidade, eficácia e segurança, dificultando a documentação, validação e registro junto à Anvisa.

Aguardente Alemã® é apresentada na forma de solução com veículo hidroalcoólico, obtido a partir dos extratos dos tubérculos das espécies vegetais Jalapa (*Operculina macrocarpa*, *Exogonium purga*, *Ipomoea jalapa*, *Ipomoea purga*, *Ipomoea scheldeana*, *Convolvulus jalapa*, *Convolvulus purga*) e Escamônia (*Convolvulus scammonia*), Convolvuláceas, nas seguintes quantidades: 10 g de jalapa (pó do tubérculo), 5g de escamônia (pó do tubérculo) e veículo hidroalcoólico q.s.p. 100 mL. *Operculina macrocarpa* é conhecida popularmente como “batata de purga”, alusão certamente à propriedade purgativa de suas raízes, o que parece constituir numa característica dos representantes do gênero *Operculina*, fazendo-os não raro, sucedâneos da “jalapa” verdadeira (*Exogonium purga* Wind) (syn. *Ipomoea purga* Hayne) (Xavier et al., 1994). As raízes tuberosas de *C. scammonia* assemelham-se às da jalapa; nela encontram-se, à semelhança de *O. macrocarpa*,

células resinosas, que lhe confere também uma ação purgativa (Costa, 1977; Braga, 1976; Agra et al., 2006; 2008). A grande utilização da *O. macrocarpa* levou à sua inclusão na primeira e segunda Farmacopéia Brasileira (Brandão et al., 2006; 2008).

Apresenta-se como solução amarelo-pardacenta, límpida, com odor alcoólico resinoso característico e sabor acre. Está disponível no mercado em frascos de vidro âmbar contendo 30 mL, sendo que alguns fabricantes a disponibiliza em apresentações de até 1000 mL. O veículo é inteiramente solúvel na água, mas os componentes ativos dissolvidos, de natureza resinosa, produzem, com a água, uma preparação de aspecto leitoso.

Diante do exposto, o presente trabalho foi realizado com o objetivo de fornecer subsídios para um melhor conhecimento da AA, na área da vigilância pós-comercialização, através do delineamento do perfil dos usuários da Aguardente Alemã® e caracterização de alguns aspectos de seu uso pela população de Fortaleza, Ceará.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas entrevistas no período de junho de 2002 a fevereiro de 2003, aos usuários da AA no momento da dispensação do produto (independente do laboratório fabricante), feita pelos farmacêuticos, em farmácias do município de Fortaleza e, por enfermeira, na Unidade Básica de Saúde da Família (setor: Virgílio Távora - Secretaria Executiva Regional I, SER I). Preferencialmente foram selecionadas farmácias e drogarias cadastradas na disciplina Estágio Curricular em Farmácia do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, cujos proprietários eram farmacêuticos. Foi realizada uma reunião com os farmacêuticos participantes e com a enfermeira da UBASF para a explicação da metodologia e do questionário a ser aplicado ao usuário.

No total, foram entrevistados 125 pacientes através da utilização de fichas de cadastro contendo informações sobre o estabelecimento, usuário (nome, endereço, sexo, idade, hábitos, doença principal, patologias associadas, uso de outros medicamentos, etc) e sobre o uso da Aguardente Alemã® (quem indicou, como e quando toma, como mede a dose tomada, quantas vezes por dia, com que toma, uso anterior do produto, reações indesejáveis, queixas em geral, entre outros). Todos os entrevistados concordaram em participar da entrevista através do Termo de Consentimento do Usuário. Os dados obtidos foram analisados através do programa EPI-INFO, versão 6.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta o perfil dos usuários de AA. Quanto à idade e sexo, a maioria dos consumidores

era do sexo feminino, com idade variando entre 61 a 80 anos (48%), seguida da faixa etária de 41 a 60 anos (32,8%). Vale destacar o uso de AA mesmo numa população mais jovem (21 a 40 anos; 10,4%). Entre as pessoas que tomavam AA com idade superior a 81 anos (n = 8; 2,4%), a AA foi referida como o único produto com fim medicamentoso utilizado por eles.

É sabido que nessa faixa etária de 41 a 60 anos e de, principalmente, de 61 a 80 anos as pessoas apresentam um maior índice de doenças, destacando-se as cardiovasculares (IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 2002), que são ditas, popularmente, sem base científica comprovada, de serem “tratadas” e/ou “prevenidas” com o fitoterápico Aguardente Alemã®.

As doenças mais freqüentes entre os usuários (Tabela 1) foram hipertensão e diabetes. Alguns afirmaram ter mais de uma doença; outros relataram não ter alguma doença específica e faziam uso da AA para prevenção de doenças em geral. Isso explica o fato do número total de doenças citadas (n = 96) não

ser igual ao número de usuários cadastrados (n = 125). As prevalências da hipertensão arterial e diabetes, dentre as doenças, podem ter sido influenciadas pelo cadastramento de usuários pertencentes ao Programa de Diabetes e Hipertensão da Unidade Básica de Saúde da Família (UBASF) - Virgílio Távora - SER I.

Os usuários da AA são, na sua maioria, considerados crônicos pois, dos 125 cadastrados, 76% relataram já ter utilizado o produto anteriormente e 66 usuários (52,8%) utilizavam há anos. Cerca de 28 dos entrevistados estavam iniciando o uso de AA pela primeira vez. Certamente o fato da AA ser antiga no mercado e a sua utilização ser transmitida de geração em geração entre as famílias, praticamente expressando uma “tradição popular”, pode explicar esse uso crônico e sistemático observado prioritariamente.

A indicação para o uso desse fitomedicamento foi feita, principalmente, pelos amigos dos entrevistados (n = 48) e pelos parentes (n = 45). Esse índice parece elevado, pois quando comparado ao profissional da

Tabela 1. Perfil dos usuários de Aguardente Alemã® (AA).

Variáveis	Freqüência	Porcentagem (%)
Sexo		
Masculino	34	27,2
Feminino	91	72,8
TOTAL	125	100
Faixa etária		
21-40	13	10,4
41-60	41	32,8
61-80	60	48,0
>80	08	6,4
Não responderam	03	2,4
TOTAL	125	100
Doenças relatadas		
Hipertensão	55	57,3
Diabetes	16	16,7
Hipercolesterolemia	08	8,3
AVC	04	4,2
Trombose	03	3,1
Outras	10	10,4
TOTAL	* 96	100
Usuário do AA		
Não usava anteriormente	27	21,6
Já usava anteriormente	95	76,0
Não responderam	03	2,4
TOTAL	125	100
Uso de medicamentos além de AA		
Sim	76	60,8
Não	42	33,6
Não responderam	07	5,6
TOTAL	125	100

O delineamento do perfil dos usuários de AA foi feito a partir de um banco de dados (programa EPI-INFO, versão 6.0), contendo informações dos 125 cadastros de usuários feitos em Farmácias comerciais (entrevista feita pelos farmacêuticos) e na UBASF - Virgílio Távora - SER I (entrevista feita por enfermeira). AVC - Acidente Vascular Cerebral. * Número de doenças (n = 96) é menor que o número de usuários (n = 125), pois alguns afirmaram utilizar a AA apenas para prevenção de doenças.

saúde, como o médico (responsável pela prescrição do medicamento: n = 18), é um valor quase três vezes maior. Isso demonstra que o uso desse produto é feito indiscriminadamente e adverte para a automedicação, que é algo comum na terapia com plantas.

Dentre os entrevistados, 60,8% faziam uso crônico de outros medicamentos além da AA (Tabela 1). Os medicamentos mais citados foram captopril, hidroclorotiazida, ácido acetilsalicílico, metildopa e propranolol. Um alerta deve ser feito em relação à administração conjunta, pois em alguns casos podem ocorrer interações entre os medicamentos causando, provavelmente, malefícios para o usuário.

De fato, por que as plantas medicinais contêm mais de um princípio ativo, as combinações de muitas substâncias com composição variada e indefinida, podem, obviamente, aumentar a probabilidade de interações e tornar complexo o estudo dessas interações nesse nível. Também, a maioria das pessoas que usa fitoterápicos não revela essa utilização para o médico ou para o farmacêutico, aumentando o risco de efeitos colaterais decorrentes de interações entre os fitomedicamentos e a farmacoterapia utilizada simultaneamente (Izzo & Capasso 2002; Blumenthal, 2000). Scott & Elmer, 2002, no seu artigo *Update on Natural Product - Drug Interactions*, afirmou que os produtos naturais podiam interagir com fármaco e com outros produtos pelos mesmos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos vistos com os fármacos (Scott & Elmer, 2002). Assim é preciso que se atente para o uso diversificado da AA, principalmente porque ela é utilizada, na maioria das vezes, de maneira prolongada e essa prática pode ser nociva.

Numa consulta pública sobre Medicamento de Baixo Risco, feita pela ANVISA, foi discutida se a AA poderia, de fato, ser considerada um produto de baixo risco, uma vez que poderia conter até 50% de álcool na sua formulação. Também foi questionado o relato de indicação da AA para esclerose lateral amiotrófica observada (Fórum Consulta Pública, 2006 e 2007). Uma polêmica foi gerada sem conclusão definitiva.

AAA é usada da maneira mais variada possível. As indicações mencionadas pelos usuários chegam a ser, no mínimo, curiosas (Tabela 2). Dentre as várias indicações, tem-se o predomínio para o tratamento de problemas circulatórios (n = 98), que compreenderam, segundo as citações dos usuários, problemas de saúde como trombose, acidente vascular cerebral (AVC), paralisia facial, dormência no corpo e coágulos. O seu uso no tratamento de cefaléia também foi mencionado por um total de 25 usuários. Problemas musculares e nas articulações, que incluíram espasmo músculo-facial e reumatismo, por exemplo, convulsão e tonturas aparecem em seguida, mencionados cada um deles por seis usuários. Um fato interessante é que seu uso como laxante, especificamente rotulado pelos laboratórios e vendido como tal, praticamente não foi mencionado.

Realmente, nos nossos estudos farmacológicos desenvolvidos no Departamento de Farmácia em conjunto com o Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará em 2003, comprovaram a ação purgativa da AA, mas seus efeitos trombolíticos, tão citados e difundidos popularmente, não foram evidenciados (dados não mostrados). Isso denota a necessidade de mais estudos investigatórios envolvendo as ações da AA.

A cultura popular ainda tem um grande “domínio” sobre o uso dos fitoterápicos. As receitas e ensinamentos do “povo” vão sendo repassados ano a ano, promovendo a automedicação e o uso indiscriminado. A maioria não sabe que esses produtos também podem causar reações adversas ou apresentar algum tipo de interação medicamentosa já que a maior parte dos consumidores faz uso de vários medicamentos por causa das doenças apresentadas.

De fato, os consumidores de AA utilizam os medicamentos sem que exista intermediação de prescrição de um agente oficialmente qualificado. O aumento da automedicação nos últimos anos é visível, e isso justifica a necessidade de melhorar a informação dirigida aos pacientes para, de certa forma, reduzir a problemática (Arrais et al., 1997; Arrais, 2002). Segundo a OMS, é essencial que tal informação esteja adequada ao grau de educação e conhecimento da população a qual será dirigida (Sobravime, 2001). O farmacêutico, freqüentemente, constitui a única fonte de informação para o paciente que se automedica, por isso sua intervenção é fundamental para melhor uso de medicamentos.

Conforme a Tabela 3, os usuários não possuem um horário determinado para a tomada do fitoterápico, sendo que a freqüência é limitada a uma vez ao dia (70% dos usuários). A quantidade administrada por dose é bastante variável, com destaque para o uso de uma colher de chá (5 mL). Essa variação, possivelmente, está relacionada ao fato da AA não ter posologia definida, revelando, assim, a importância das bulas e a necessidade de uma padronização quanto ao seu uso para garantir segurança e qualidade. Além do mais, as diversas formas de tomadas são “ensinadas”, muitas vezes, pelos amigos e parentes, sem nenhuma base científica, contando somente com as “experiências de vida”. No rótulo do frasco de AA registra-se a posologia de 1 colher de sobremesa (10 mL), três vezes ao dia. Estudos para precisar também esse esquema terapêutico devem ser feitos e padronizados.

A falta de conhecimento sobre os aspectos relacionados à posologia e regime terapêutico foi muito clara, sendo observadas informações diferenciadas e soltas. Registro como “tomada de todo o conteúdo do frasco de AA” (apresentação em geral é frasco com 30 mL), de uma vez só; também, não necessidade de medição, como nos casos “sem medir”, “algumas gotas” e “tampa do frasco”, apontam para o descaso

Tabela 2. Principais indicações de uso da Aguardente Alemã (AA) relatadas pelos usuários.

Indicações de uso da AA referidas pelos usuários	Frequência	Porcentagem (%)
Problemas circulatórios	98	63,2
Cefaléia	25	16,1
Convulsão	06	3,9
Tonturas	06	3,9
Problemas musculares	06	3,9
Dor	04	2,6
Outras	10	6,4
TOTAL	*155	100

As indicações para o uso da AA foram citadas pelos usuários entrevistados pelos farmacêuticos nas Farmácias Comerciais e pela enfermeira na UBASF - Virgílio Távora - SER I.

* O número de indicações (n = 155) é maior que o número de cadastrados (n = 125) porque alguns usuários relataram mais de uma indicação para o uso da AA.

Tabela 3. Distribuição dos usuários quanto à administração da Aguardente Alemã (AA).

Variáveis	Frequência	Porcentagem (%)
Horários de tomada da AA		
Manhã	25	20
Tarde	20	16
Noite	35	28
Qualquer	26	20,8
Quando sente algo	03	2,4
Não responderam	16	12,8
TOTAL	125	100
Frequência de uso diário		
Uma vez	87	69,6
Duas vezes	13	10,4
Várias vezes	14	11,2
Quando necessário	01	0,8
Não responderam	10	8,0
TOTAL	125	100
Como era feita a administração de AA (dose)		
1-5 gotas	07	5,6
6-10 gotas	09	7,2
15 gotas	04	3,2
30 gotas	03	2,4
>40 gotas	02	1,6
Tampa do frasco	03	2,4
Todo o conteúdo	01	0,8
Uma colher de chá	58	46,4
Algumas gotas	01	0,8
Sem medir	06	4,8
Não informaram	31	24,8
TOTAL	125	100
Com que tomava AA (tipos de bebidas)		
Chá	52	39,7
Água	48	36,7
Café	17	13
Água Inglesa	02	1,5
Garapa de açúcar	04	3,0
Puro	08	6,1
TOTAL	131	100

Os usuários da AA foram entrevistados por farmacêuticos das farmácias comerciais e por enfermeira da UBASF - Virgílio Távora, SER I (n = 125) quanto ao uso desse fitoterápico e os dados inseridos em banco construído no programa EPI-INFO. Para o uso com outras bebidas (n = 131) houve alguns casos em que um único usuário utilizava a AA de diferentes maneiras.

da maneira de utilizar esse produto. Associado a isto, 31 consumidores não quiseram informar nada sobre a quantidade utilizada em cada tomada; talvez por desconhecimento de como expressar isso e de dar pouca importância ao assunto. A associação da AA a outras bebidas, segundo o relato de alguns usuários, deve-se ao fato desse produto apresentar um sabor desagradável. A associação com chás foi a forma mais comum de uso. A água, líquido considerado adequado para veículo, aparece como segunda bebida mais utilizada pelos usuários de AA. Também há relatos do uso de AA sem qualquer diluição (forma “pura” da AA) utilizava o fitoterápico com diferentes veículos. Quanto aos aspectos de reações adversas, nenhum entrevistado referiu alguma queixa com o uso do produto.

Desta feita, as informações conseguidas a partir do delineamento do perfil do usuário de AA e a caracterização da utilização desse fitomedicamento em si, certamente funcionarão como subsídios para a observação da problemática do uso de plantas medicinais e da criação de estratégias para a promoção da validação desse produto, em particular, garantindo um uso racional, seguro e de qualidade. Também favorece ao desenvolvimento de atividades relacionadas à Atenção Farmacêutica e à Educação em Saúde. Além do mais, apresenta a visão de que a vigilância pós-comercialização dos produtos fitoterápicos se faz necessária e pode contribuir para o direcionamento de outros tipos de estudo.

CONCLUSÃO

A vigilância pós-comercialização de Aguardente Alemã mostrou as seguintes características quanto à utilização desse fitoterápico: 1. uso crônico e indiscriminado; 2. existência de formas variadas de administração sem o controle necessário; 3. utilização para o tratamento de problemas circulatórios prioritariamente, com poucos registros sobre a sua atividade laxante, rotulada pelos laboratórios e demonstrada nos nossos estudos farmacológicos e, 4. ausência de relatos de queixas durante o uso do produto. Tais conhecimentos, de uma maneira geral, são importantes para nortear novos estudos farmacológicos específicos e toxicológicos, para garantir sua eficácia, segurança e uso racional.

REFERÊNCIAS

- Agra MF, França PF, Barbosa-Filho JM 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 17: 114-140.
- Agra MF, Silva KN, Basílio IJLD, França PF, Barbosa-Filho JM 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 472-508.
- Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM 1997. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev Saúde Pública* 31: 71-77.
- Arrais PSD 2002. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. *Cad Saúde Pública* 18: 1478-1479.
- Bastos GM 2007. *Uso de Preparações Caseiras de Plantas Mediciniais Utilizadas no Tratamento de Doenças Infecciosas*. Fortaleza, Ceará, 150 p (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará.
- Blumenthal M 2000. *Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Introductory Considerations*. American Herbal Product Association's Botanical Safety Handbook, pp. 9-20; 2000.
- Braga R 1976. *Plantas do Nordeste, Especialmente do Ceará*, p. 219. 3 ed. Fortaleza: Imprensa Oficial.
- Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 16: 408-420.
- Brandão MGL, Zanetti NNS, Oliveira GRR, Goulart LO, Monte-Mor RLM 2008. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 18: 127-134.
- Costa AF 1977. *Farmacognosia*. Vol. II, 2ª ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Elvin-Lewis 2001. M. Should we be concerned about herbal remedies? *J Ethnopharmacol* 75: 141-164.
- Forum Consulta Pública 2006 e 2007. Medicamento de Baixo Risco. http://www.anvisa.gov.br/forum/cp/topic.asp?TOPIC_ID=2747; acesso internet em 21/01/2008.
- Izzo AA, Capasso R 2002. Herbal medicine: the dangers of drug interaction. *Trends Pharmacol Sci* 23: 358-359.
- Rahman SZ, Singhal KC 2002. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. *Uppsala Rep* 17 (Suppl.): 1-4.
- Scott GN, Elmer GW 2002. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 59: 339-347.
- Sobravime 2001. *O que é Uso Racional de Medicamentos*. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, São Paulo.
- WHO 2003. *Draft WHO Guidelines on Safety Monitoring and Pharmacovigilance of Herbal Medicines*. WHO Working Group Meeting on Safety Monitoring and Pharmacovigilance of Herbal Medicines, p.1-35.
- Xavier HS, Soares LAL, D'angelo LCA 1994. C-glicosilflavonóides de *Operculina macrocarpa* Urban (Convolvulaceae). In: *XIII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil*. Fortaleza, Ceará.
- IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial 2002.