

## Estudo de Revisão da Eficácia Clínica do *Vitex agnus-castus* na Saúde Feminina

### Study Review of the Clinical Effectiveness of *Vitex agnus-castus* in Female Health Condition

\*Perini, S.; Isaia, C.F.

Unidade de Pesquisa Clínica Carlos Isaia Filho, Rua Padre Chagas 66, Sala 704, Bairro Moinhos de Vento, 90570-080, Porto Alegre, RS, Brasil

\*Correspondência: E-mail: silvana@isaia.com.br

#### Unitermos:

*Vitex agnus-castus*, Síndrome Pré-Menstrual, Hiperprolactinemia, Mastodinia, Menopausa.

#### Key Words:

*Vitex agnus-castus*, Premenstrual Syndrome, Hyperprolactenemia, Mastodynia, Menopause.

#### Resumo

O extrato seco da fruta *Vitex agnus-castus* (VAC) é popularmente usado no tratamento de sintomas pré-menstruais como mastodinia cíclica e hiperprolactinemia, e outros sintomas somáticos e físicos da Síndrome Pré-Menstrual (PMS), além de também haver relatos sobre seu uso em deficiências da fase lútea do ciclo menstrual e nos sintomas da menopausa. Poucas informações estão disponíveis a respeito da ação do VAC nos distúrbios da PMS e em outras condições femininas. Portanto, este levantamento bibliográfico tem como objetivo buscar melhores esclarecimentos quanto ao mecanismo de ação do extrato da planta VAC, sua eficácia clínica e efeitos farmacológicos, sua ação no alívio dos sintomas da PMS, principalmente da mastodinia e hiperprolactinemia, nos defeitos da fase lútea e na menopausa. Como resultado, verificamos maior número de estudos sobre a utilização e eficácia da planta no alívio de sintomas da mastodinia cíclica e hiperprolactinemia da PMS, que comprovaram boa tolerância e inibição das dores moderadas pelos agentes dopaminérgicos do VAC.

#### Abstract

Extract of the chaste tree *Vitex agnus-castus* (VAC) is common used in treatments related to premenstrual symptoms, as well as mastodynia cyclic and hyperprolactenemia, and also other somatic symptoms and physic of Premenstrual Syndrome (PMS), in addition there also are reports about its usage in the luteal phase disorders of menstrual cycle and on menopausal symptoms. There are not many data regarding the effects of VAC available in PMS syndromes and other female conditions. Hence, this bibliographical review has aimed to search for an enhanced insight about the action mechanism of extracts of the fruits of VAC, its clinical effectiveness and pharmacological effects besides the action relief of severe symptoms of Premenstrual Syndrome, primarily in hyperprolactenemia and mastodynia, including the menopause itself and the luteal phase disorders. Therefore, we have verified a greater amount of studies related to the usage and effectiveness of the extract of the chaste tree regarding the relief in cyclical mastodynia and hyperprolactemia of PMS, which it has proven its valid endurance and inhibition against mild pain by dopaminergic principles of VAC.



## Introdução

A planta *Vitex agnus-castus* L. (VAC) (Verbenaceae) é um arbusto decíduo, nativo da Europa mediterrânea e Ásia Central (DANIELE et al., 2005). Conhecida como 'Árvore da Castidade' ou 'Pimenta de Monge', o VAC tem uma longa história como planta medicinal na medicina popular. Dioscorides, já em 55 dC descreveu várias propriedades desta planta (LUCKS et al., 2002), que nos últimos 50 anos vem sendo amplamente utilizada na Europa em condições ginecológicas como a síndrome pré-menstrual (PMS) (ROEMHELD-HAMM, 2005). Além da PMS, ou seja, alterações cíclicas somáticas e mentais persistentes que ocorrem na fase pré-menstrual feminina, e que afetam de 3 a 40% das mulheres (MILEWICZ e JEDRZEJUK, 2006), o extrato da fruta VAC também tem sido usado no tratamento de várias condições femininas como a amenorréia e a dismenorréia, corpo lúteo insuficiente, hiperprolactinemia, infertilidade, acne, menopausa e interrupção da lactação (DANIELE et al., 2005).

Atualmente, o uso do fitoterápico VAC tem aumentado consideravelmente, pois tem se mostrado como uma terapia hormonal alternativa, não agressiva, com baixos ou raros efeitos colaterais, e, portanto, com importância clínica no controle dos distúrbios do ciclo pré-menstrual feminino. Especialmente na Alemanha, pesquisas foram feitas para verificar a atividade farmacológica e a ação do extrato alcoólico de frutas maduras de VAC (LUCKS et al., 2002), sendo que a Comissão E aprovou seu uso em irregularidades do ciclo menstrual, perturbações pré-menstruais e mastodinia (BLUMENTHAL et al., 1998). Portanto, esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal buscar melhores esclarecimentos quanto ao mecanismo de ação do extrato da planta VAC, sua eficácia clínica e efeitos farmacológicos, e sua ação no alívio dos sintomas da PMS, principalmente da mastodinia e hiperprolactinemia.

## Material e Métodos

O estudo consistiu numa revisão de literatura 1984 a 2006 sobre os temas utilizando os seguintes descritores *Vitex agnus-castus*, mastodinia, hiperprolactinemia, Síndrome Pré-Menstrual, defeitos da fase lútea e menopausa nas Bases de Dados PubMed, Scielo e Cochrane, sendo estes termos utilizados nos idiomas inglês e português.

## Resultados

### Mecanismo de ação do VAC

O mecanismo de ação do VAC no tratamento de distúrbios menstruais ainda não está inteiramente claro, porém, para a maioria dos autores, baseia-se na ação nos receptores dopamínicos da hipófise anterior. Muitos fatores da liberação da PRL ainda são desconhecidos, mas um fator de inibição identificado no VAC por estes autores foi o neurotransmissor dopamina catecolamina (DA) (JARRY et al., 1994; MILEWICTZ et al., 1993). A atividade dopaminérgica do VAC foi mostrada em estudos *in vitro* de células pituitárias murinas (JARRY et al., 1994; SLIUTZ et al., 1993) e *in vivo* em pacientes que fizeram uso do extrato de VAC, e apóia a utilidade terapêutica da planta no tratamento da mastodinia pré-menstrual associada à hiper-secreção de PRL.

Wuttke et al. (2003) reviram os princípios supressores da PRL baseados nas propriedades dopaminérgicas do extrato de VAC e, segundo eles, a secreção de PRL pela hipófise anterior é influenciada pela inibição hipotalâmica causada pela DA que, na circulação porta-hipofisária, atinge as células secretoras de PRL, os lactotrófos, e acopla-se a seus receptores específicos de membrana, as DA<sub>2</sub>, suprimindo assim a secreção de PRL. No entanto, durante o período pré-menstrual, esta inibição dopaminérgica é insuficiente diante estímulos diários de estresse, que levam à ocorrência da hiperprolactinemia e, conseqüentemente, à mastodinia cíclica. A administração do VAC, após a ligação DA com os receptores-DA<sub>2</sub> e a inibição da PRL, demonstrou que os componentes do fitoterápico também se ligam aos receptores-DA<sub>2</sub>; explicando, assim, seu mecanismo de ação, potencializando a inibição da secreção de PRL, e agindo seletivamente na secreção deste hormônio hipofisário, sem, no entanto, interferir na liberação dos hormônios luteinizante e folículo estimulante (JARRY et al., 1994; MILEWICTZ et al., 1993). Ao investigar os princípios supressores da PRL, Wuttke et al. (2003) identificaram os compostos com propriedades dopaminérgicas que ligam as proteínas recombinantes receptoras- DA<sub>2</sub> e suprimem a excreção da PRL pelos lactotrófos. Estes compostos são os diterpenes, especialmente os clerodadienols com ação inibitória da PRL, e idênticos ao da dopamina propriamente dita, o que concorda com os estudos anteriores.

Contudo, outros mecanismos parecem estar envolvidos na atividade farmacológica do VAC. Alguns





autores observaram que a redução de hormônios femininos na fase lútea está associada a uma significativa diminuição de receptores opióides (endorfinas) nos agonistas endógenos (LUCKS et al., 2002). Os resultados de Webster et al. (2006) sugeriram pela primeira vez que o VAC exibe uma atividade agonista a receptores  $\mu$ -opióides, o que também apóia sua ação benéfica na PMS.

### Eficácia e tolerância ao extrato de VAC

Com o objetivo de testar a eficácia clínica e os efeitos farmacológicos do VAC, ensaios clínicos têm sido realizados, administrando o fitoterápico para o alívio dos sintomas da síndrome da PMS (SCHELLENBERG, 2001); da mastodinia cíclica (HALASKA et al., 1998; HALASKA et al., 1999); no controle da secreção de PRL (hiperprolactinemias) (SLIUTZ et al., 1993); na normalização dos defeitos da fase lútea e dos baixos níveis de progesterona desta fase (MILEWICZ et al., 1993). A PMS ocorre durante a fase lútea do ciclo menstrual feminino e pode se estender imediatamente após a ovulação até o quinto dia antes da menstruação (FORD et al., 2006; MILEWICZ e JEDRZEJUK, 2006). Sabe-se que a etiologia da PMS envolve fatores comportamentais multifatoriais, porém ela ainda permanece obscura. Para Milewicz e Jedrzejuk (2006) também as diferenças de concentrações de esteróides sexuais produzidos pelo corpo lúteo ovariano estão relacionadas aos sintomas da PMS. Ou seja, ciclos menstruais com aumento da PMS e de seus sintomas severos, como a hiperprolactinemia durante a fase pré-menstrual, estão associados a níveis significativamente aumentados de estradiol e diminuição dos níveis de progesterona. Para os autores, a administração de uma dose de 20 mg/dia de extrato de VAC durante a noite, diminui os sintomas da PMS em mulheres com hiperprolactinemia funcional, devido a uma diminuição de PRL na fase de lútea, como também um aumento dos níveis de progesterona.

Halaska et al. (1998) realizaram um estudo com o objetivo de coletar dados sobre a tolerância e eficácia do extrato de VAC. O tratamento teve uma duração de 3 ciclos menstruais consecutivos, tendo uma posologia de 2 x 30 comprimidos/dia. Como critério de inclusão, a mastodinia durante no mínimo 5 dias de ciclo menstrual. Ao final do estudo, foi verificado que a intensidade da dor nas mamas diminuiu mais rapidamente no grupo tratado com VAC, e a tolerabilidade mostrou-se satisfatória.

Também Schellenberg (2001), em um ensaio clínico randomizado, avaliou a eficácia e a tolerância da fruta VAC (L extract Ze 440), comparando-as às de um placebo-controle em uma amostra de 170 mulheres com PMS, com ciclo menstrual regular de 28 dias, durante um período de três ciclos menstruais. Ministrou-se o extrato do VAC em um comprimido de 20 mg/dia a 86 sujeitos de pesquisa, e à 84 mulheres do grupo placebo. A melhora na maioria das variáveis primárias no grupo experimental foi de 50%, comparada a 24% no grupo que usou placebo. Segundo o autor, o extrato seco da fruta de VAC é efetivo e bem tolerado no tratamento para o alívio dos sintomas da PMS. No estudo mais recente, Prilepskaya et al. (2006) sugerem que o extrato de VAC, na forma BNO 1095, é efetivo e bem tolerado no tratamento dos sintomas moderados e severos da PMS. O estudo avaliou o tratamento com VAC no período de um ano em 109 mulheres. O extrato de VAC foi administrado oralmente em 4,0 mg uma vez ao dia ao longo de três ciclos na fase II de estudo. No final do estudo verificou-se uma resposta positiva para tratamento em 67,8% dos sujeitos de pesquisa após o terceiro ciclo menstrual, o que leva a concluir, como em outros estudos, que o extrato de VAC foi efetivo e bem tolerado no tratamento da TPM moderada à severa.

Ao verificar que nenhuma revisão sistemática foi publicada em relação aos eventos adversos ou interações de droga associadas com VAC, Daniele et al. (2005) revisaram todos os dados de segurança humanos disponíveis sobre o VAC. Os relatos indicaram como eventos adversos mais frequentes, náuseas, dores de cabeça, perturbações gastrointestinais, desordens menstruais, acne, pruridos e rash eritematosos. Nenhuma interação com outras drogas foi informada; contudo, segundo os autores, o VAC também poderia interferir com antagonistas dopaminérgicos e deve ser evitado durante gravidez ou lactação. Apesar disso, os autores concluíram que os dados disponíveis parecem indicar o fitoterápico como uma medicina herbácea segura.

### Mastodinia ou mastalgia pré-menstrual e hiperprolactinemia

Da maturidade sexual até a menopausa, para Halaska et al. (1999), aproximadamente 50% das mulheres sofrem de dores pré-menstruais nas mamas, mastalgia ou mastodinia pré-menstrual. Embora a mastodinia pré-menstrual, frequentemente, se pareça como um único sintoma, ela é associada a



um complexo de inúmeros sintomas pré-menstruais, sendo ela, um dos principais sintomas da PMS. O aumento dos níveis no soro de PRL, juntamente com alterações em outros hormônios, estimula a lactação e o aumento lóbulo-alveolar do tecido mamário, o que, com a hiperprolactinemia, resulta numa estimulação não fisiológica sub-crônica, a mastodinia (JARRY et al., 1994; HALASKA et al., 1999). A mastodinia pré-menstrual provavelmente é devida a uma hiperprolactinemia latente, na qual os pacientes secretam concentrações de PRL superiores às fisiológicas devido às situações de estresse e estados de sono profundo, que parecem estimular as glândulas mamárias causando a mastodinia (WUTTKE et al., 2003). A hiperprolactinemia latente geralmente se manifesta na semana anterior à menstruação, fase em que os níveis de progesterona e estradiol estão reduzidos (PETERS et al., 1984).

Num amplo estudo, os autores investigaram a eficácia de uma solução contendo extrato de VAC em 97 pacientes com mastodinia cíclica. O estudo analisou o tratamento com comprimidos de VAC ou placebo durante 3 ciclos menstruais (2 x 30 comprimidos/dia), controlando os resultados através de diários e escalas preenchidos pelas participantes e em entrevistas. Os diários de dor demonstraram que em média, os pacientes estavam livres de dor em aproximadamente 50% dos dias do ciclo. Em 30% dos dias do ciclo, a dor era moderada, e em quase 20% dos dias, a mastodinia era severa. A intensidade de dor, segundo a escala comparativa visual, antes do início do tratamento mostrou-se comparável em ambos os grupos tratados, sendo que a redução na intensidade da mastodinia, após o tratamento, mostrou-se mais rápida no grupo controle. No total, a redução da dor durante o tratamento com VAC foi de 54%, enquanto que para o grupo-placebo, foi de 40%. O estudo atual demonstrou mais uma vez que o VAC é efetivo e trata-se de um tratamento bem tolerado para dor nas mamas. Além disso, a validação da eficácia da escala analógica visual mostrou-se eficaz como medida da intensidade da mastodinia. (HALASKA et al., 1999).

Um estudo clínico placebo-controle investigou a tolerância ao VAC e a secreção da PRL em 20 homens saudáveis, num período de 14 dias, administrando-se doses de 120 mg, 240 mg e 480 mg do extrato de VAC por dia, sendo que a análise hormonal da PRL no sangue foi feita a cada 24 horas.

Os resultados sugerem que os efeitos do extrato especial de VAC são dependentes da dose administrada e do nível inicial de concentração da PRL, ou seja, níveis séricos aumentados de PRL estão relacionados com baixas dosagens de VAC (MERZ et al., 1996). Ao verificar em estudos clínicos duplos cegos, com placebo controlado; que o extrato de VAC mostrou ter efeitos benéficos na diminuição dos níveis séricos de secreção de PRL na mastodinia pré-menstrual, Wuttke et al. (2003) concluíram que a inibição moderada por agentes dopaminérgicos foi indicada como sendo eficiente no tratamento da mastodinia pré-menstrual, o que leva a concluir que os componentes dopaminérgicos presentes no VAC são clinicamente importantes na melhora dos sintomas da mastodinia pré-menstrual e provavelmente em outros sintomas da PMS.

### Menopausa

Um número considerável de dados a respeito do uso da erva VAC em problemas menstruais como a PMS foi documentado, mas poucas informações estão disponíveis a respeito da ação medicinal da planta na menopausa, período da vida reprodutiva feminina que se caracteriza por fogachos, desequilíbrios emocionais, depressões, pele e vagina secas (LUCKS et al., 2002). A redução de hormônios femininos na fase de lútea associada à diminuição das endorfinas, leva a sintomas como desordens de humor, dores de cabeça e retenção de líquidos, sintomas estes, também observados na menopausa, e que podem ser atenuados com a administração de VAC (BRUGISSER et al., 1999 apud LUCKS et al., 2002).

Ao verificar que o uso do óleo essencial da planta nos sintomas da menopausa é relativamente novo, Lucks et al. (2002) buscaram qualificar sua ação a partir da destilação das essências da fruta e da folha de VAC, administrando os óleos essenciais para dois grupos em uma pesquisa que envolveu um questionário baseado em nove sintomas comuns à menopausa antes e após o uso de VAC. Foi verificado que ambos os óleos podem ser efetivos na menopausa, sendo que o autor refere à importância de novos estudos, visto que para um número significativo de mulheres com menopausa, o óleo da folha mostrou ter uma ação terapêutica mais efetiva. Num estudo similar, Lucks et al. (2003) compararam a administração de uma solução 1,5% de VAC, apresentada na forma de creme ou loção, em mulheres que ainda estavam





menstruando e em mulheres que já haviam parado de menstruar. Recomendou-se a aplicação dermatológica diária de 2,5 mL do creme, 5-7 dias por semana, durante 3 meses. Foi observada uma melhora dos sintomas, bem como dos efeitos indesejáveis da menopausa com a administração do VAC, sendo que os resultados mostraram-se mais significantes no grupo que precedia à menopausa. Portanto, os autores verificaram níveis discrepantes de tolerância entre mulheres, e concluíram que o VAC pode ser somente indicado para mulheres em determinados períodos da transição à menopausa, devido à complexidade dos efeitos terapêuticos do óleo do VAC, ainda não muito bem identificados.

#### Defeitos da fase lútea ou insuficiência luteínica

Alguns autores defendem que a insuficiência luteínica esteja presente em 30 a 50% das pacientes com esterilidade feminina (NEUMANN-KUHNELT et al., 1993). Segundo eles, a elevação da PRL é, freqüentemente, a causa desta insuficiência caracterizada pelo prejuízo na síntese de progesterona. No entanto, é postulado que o extrato de VAC e sua ação como agonista dopaminérgico, diminua a secreção de PRL, conduzindo a uma supressão de LH, que permite assim, o desenvolvimento completo do corpo lúteo, o aumento dos níveis de progesterona e a diminuição dos sintomas das PMS (TESCH, 2003). Um estudo na Alemanha, envolvendo um pequeno grupo de mulheres com histórico de distúrbios de fertilidade (entre eles os defeitos da fase lútea) concluiu que, no grupo de pacientes com estes defeitos, comparado ao grupo placebo, um maior número de mulheres alcançou a gravidez após o uso de VAC na forma comercial Mastodynion, administrada em 30 gotas duas vezes ao dia num período de três meses (GERHARD et al., 1998).

Para tentar solucionar a infertilidade causada pela insuficiência do corpo lúteo, Milewicz et al. (1993) investigaram a eficácia da preparação de VAC (cápsulas de Strotan) em um estudo clínico randomizado, duplo cego, grupo placebo controlado, que envolveu 52 mulheres com insuficiência na fase luteínica devido a hiperprolactinemia oculta. Os objetivos do estudo eram: provar se a elevação da PRL hipofisária pode ser reduzida, se a redução da fase lútea provocada pela diminuição da secreção de progesterona pode ser normalizada, e se esta deficiência na síntese de progesterona pode ser

normalizada. A análise hormonal da PRL no sangue foi feita com coletas do 5º ao 8º, e no 20º dia do ciclo menstrual, antes e após os três meses de terapia com o extrato ativo de VAC. Após 3 meses de estudo, 37 casos apresentaram avaliação satisfatória desta terapia, e os autores verificaram que a liberação de PRL foi reduzida, a diminuição do período de fase lútea foi normalizada e foram eliminados déficits na síntese de progesterona luteínica. Estas mudanças foram muito significantes e só ocorreram no grupo de estudo, sendo que todos os outros parâmetros hormonais não mudaram, com a exceção do 17 beta-estradiol, que aumentou na fase lútea destes pacientes (grupo de estudo). Os autores concluíram que a preparação do medicamento testado também é eficaz no tratamento dos defeitos da fase lútea devidos a hiperprolactinemia, embora maiores dados sejam necessários para provar a eficácia do VAC na Insuficiência da Fase Lútea.

#### Discussão

A revisão de inúmeros estudos clínicos duplo-cegos que avaliaram diferentes preparações do extrato de VAC no tratamento dos sintomas da PMS, apontou que, em suas tentativas, Schellenberg (2001) obteve os dados menos significativos sobre a eficácia e tolerância do VAC no tratamento de mulheres com PMS, ou seja, 50% dos indivíduos do grupo-teste responderam significativamente ao tratamento, comparados aos 24% do grupo-placebo. No entanto, outras investigações mostraram maiores significâncias no tratamento com VAC na PMS. Prilepskaya et al. (2006) obteve respostas positivas em 67,8% dos pacientes tratados com o fitoterápico nos sintomas da PMS, e outros, como por exemplo, SLIUTZ et al. (1993) e JARRY et al. (1994) também investigaram a inibição da PRL pelo VAC e obtiveram respostas que apóiam esta utilidade terapêutica do extrato. Para HALASKA et al., (1999), o total de redução da dor durante o tratamento com VAC foi de 54%, enquanto que para o grupo-placebo, foi de 40%. Antes de terapia, a proporção relativa de dias com dor severa era quase igual em ambos os grupos, porém, durante a terapia, a proporção relativa dos dias do ciclo com dor severa estava distintamente reduzida em ambos os grupos, embora no tratamento com VAC o efeito era mais rápido e mais pronunciado, mostrando também, como outros autores, a eficácia deste fitoterápico.



Os efeitos terapêuticos do VAC são atribuídos à sua ação em vários hormônios, especialmente a PRL e progesterona. Revisamos que estas ações hormonais parecem ser dependentes da dose administrada de VAC e do nível inicial de concentração da PRL, ou seja, baixas doses do extrato resultam na diminuição estrogênica e aumento dos níveis de progesterona e PRL, possivelmente causando uma inibição da liberação do FSH e estímulo da excreção do hormônio de luteinizante LH. Do contrário, altas doses de VAC não alteram os níveis de FSH e LH e diminuem a secreção de PRL. Estes efeitos podem explicar por que doses mais baixas deste fitoterápico poderiam estimular produção de leite, considerando que doses mais altas parecem ter o efeito oposto (MERZ et. al., 1996). O extrato da fruta é bem tolerado, e os efeitos adversos incluem alterações gastrointestinais, náuseas, vertigens, boca seca, acne, dores de cabeça e reações alérgicas como coceiras e eritemas. Nenhuma interação erva-droga foi informada, mas aconselha-se que não seja usada concomitante aos agonistas ou antagonistas dopamínicos, dada sua ação dopaminérgica. Devido à falta de dados a respeito da toxicidade do VAC, seu uso também deve ser evitado durante a lactação. Portanto, embora se necessitem estudos mais rigorosos que avaliem a segurança do VAC, os dados disponíveis indicam que o VAC não está associado com riscos sérios à saúde.

Os tempos modernos têm trazido inúmeros males conseqüentes do processo civilizatório, resultando em modos de vida, cada vez menos integrados com o mundo natural. Ao mesmo tempo, já de alguns anos para cá, pode-se observar uma ânsia na busca das coisas que não tenham o estigma de produtos sintéticos, que não sejam quimicamente elaborados pelas indústrias de produção, e que permitam a sensação de proximidade, de estar em contato, ainda que indiretamente, com a natureza. Nesse contexto, contempla-se um avanço nos trabalhos elaborados no campo da fitoterapia, onde a procura por produtos e tratamentos vem orientando as pesquisas científicas para o estudo daqueles componentes que as culturas antigas tradicionalmente utilizam. Para que a expectativa de resgate do uso, cada vez mais freqüente, de remédios naturais, principalmente por mulheres com alterações ginecológicas pudesse ser atendida; o VAC recebeu atenção considerável no contexto do sistema hormonal feminino, devido sua ação não agressiva, e pelo fato de ser visto como uma alternativa de terapia hormonal com pequeno ou nenhum efeito

colateral de relevância clínica. Neste sentido, o objetivo do presente estudo justificou-se pela busca da confirmação da eficácia e da tolerabilidade do VAC, no contexto de uma revisão bibliográfica que abrangesse seu mecanismo de ação, tolerância e eficácia no tratamento da PMS, hiperprolactinemia, mastodinia, menopausa e defeitos da fase lútea.

A literatura atual apóia o uso do VAC, principalmente, no tratamento dos sintomas da PMS, no entanto, nas irregularidades menstruais como amenorréia e dismenorréia, menopausa e insuficiência do corpo lúteo, as informações ainda requerem maiores estudos. A relação risco-benefício mostrou-se favorável e justifica o uso de VAC durante pelo menos 3 meses em mulheres com mastodinia, como uma alternativa à drogas severas, visto que a ação inibitória da PRL, causada pelo *Vitex*, é equivalente a altas doses de agonistas sintéticos de dopamina. No entanto, padronizações e recomendações quanto à dosagem e posologia do extrato aguardam maior detalhamento em estudos clínicos, visto que a falta de dados seguros é um tópico comum nas discussões dos efeitos da medicina fitoterápica. Assim, é muito importante o aprofundamento de estudos, com relação à posologia e dosagens relacionadas ao fitoterápico VAC.

Esta revisão apontou que os ensaios clínicos que avaliaram o tratamento com VAC foram mais significantes em pacientes que sofriam dos efeitos da PMS, os quais mostraram redução de alguns sintomas, especialmente os da mastodinia - sintoma este que afeta em torno de 50% de todas as mulheres em idade reprodutiva nos dias anteriores à menstruação e que requer investigações mais amplas em estudos clínicos de referência. Portanto, com uma boa tolerância e com a inibição das dores moderada por seus agentes dopaminérgicos, o VAC é especialmente eficiente no tratamento da mastodinia pré-menstrual e em outros sintomas da PMS devido seus componentes dopaminérgicos clinicamente importantes. Neste contexto, as alternativas fitoterápicas medicinais como o VAC, devem ser vistas com ótimos olhos pelos pesquisadores da área clínica, haja vista que um grande número de fitoterápicos parece apresentar efeitos similares às drogas alopatas comerciais, comportando contudo menores riscos e efeitos colaterais. Mediante maiores investigações e menores custos de pesquisa, os tratamentos com drogas sintéticas poderiam ser substituídas ou complementadas por medicamentos tradicionais.





## Referências

- BLUMENTHAL, M.; RUSSE, W.R.; GOLDBERG, A.; GRUENWALD, J.; HALL, T.; RIGGINS, C.W.; RISTER, R.S.; The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin (TX): *American Botanical Council*, Boston: Integrative Medicine Communication; 1998.
- BRUGISSER, R.; BURKARD, W.; SIMMEN, U.; SCHAFFNER, W. Untersuchungen an opioid-rezeptoren mit *Vitex agnus-castus* L. *Zeitschrift für Phytotherapy*, v.20, p.154, 1999 apud *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, v.8, p.148-154, 2002.
- DANIELE, C.; COON, J.T.; PITTLER, M.H.; ERNST, E. *Vitex agnus castus*: A Systematic Review of Adverse Events. *Drug Safety*, v.28, n.4, p.319-332, 2005.
- FORD, O.; MOL, B.; ROBERTS, H. Progesterone for premenstrual syndrome [protocol]. *The Cochrane Library*, v.1, 2006.
- GERHARD, I.; PATEK, A.; MANGA, B. et al. Mastodynon® bei weiblicher Sterilität – Randomisierte, plazebokontrollierte, klinische Doppelblindstudie. *Forsch Komplementarmed*, v.5, p.272-278, 1998.
- HALASKA, M.; RAUSS, K.; BELES P. et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus-castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Česká Gynekologie*, v.63, p.388-392, 1998.
- HALASKA, M.; BELES, P.; GORKOW, C.; SIEDER, C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus-castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *The Breast*, v.8, p.175-181, 1999.
- JARRY, H.; LEONHARDT, S.; GORKOW, C.; WUTTKE W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Experimental and Clinical Endocrinology*, v.102, n.6, p.448-54, 1994.
- LUCKS, B.C.; SORENSEN, J.; VEAL, L. *Vitex agnus-castus* essential oil and menopausal balance: a self-care survey. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, v.8, p.148-154, 2002.
- LUCKS, B.C. *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance: a research update. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*, v.8, p.148-154, 2003.
- MERZ P. G.; GORKOW, C.; SCHRODTER, A. et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v.104, n.6, p.447-53, 1996.
- MILEWICZ, A.; GEJDEL, E.; SWOREN, H. et al. *Vitex agnus-castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung*, v.43, p.752-756, 1993.
- MILEWICZ, A.; JEDRZEJUK, D. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. *Maturitas*, v.55, p.47-54, 2006.
- NEUMANN-KUHNELT, B.; STIEF, G.; SCHMIADY, H.; KENTENICH, H. Investigations on possible effects of the phytotherapeutic agent *Agnus-castus* on the follicular and corpus luteum phases. *Human Reproduction*, v.8, p.110, 1993.
- PETERS F, SCHUTH W, SCHEURICH B, BRECKWOLDT M. Serum prolactina levels in patients with fibrocystic breast disease. *Obstetrics and Gynecology* v.64, n.3, p.381-385, 1984.
- PRILEPSKAYA, V.N.; LEDINA, A.V.; TAGIYEVA, A.V.; REVAZOVA, F.S. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, v.55, p.55-63, 2006.
- ROEMHELD-HAMM, B. Chasteberry. *American Family Physician*, v.72, n.5, p.1, 2005.
- SHELLENBERG, R. Treatment for the premenstrual syndrome with *Agnus Castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *British Medical Journal: BMJ*, v.322, p.134-137, 2001.
- SLIUTZ, G.; SPEISER, P.; SCHULTZ, A. M. et al. *Agnus-castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Hormone and Metabolic Research*, v.25, p.253-255, 1993.
- TESCH, B.J. Herbs commonly used by women. An evidence-based review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v.188, n.5, p.44-55, 2003.



WEBSTER, D.E.; LU, J.; CHEN, S.-N.; FARNSWORTH, N.R.; WANG, Z.J. Activation of the  $\mu$ -opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: Implication for its use in PMS. *Journal of Ethnopharmacology* v.106, p.216–221, 2006.

WUTTKE, W.; JARRY, H.; CHRISTOFFEL, B. et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*, v.10, p.348-357, 2003.

