

Harpagophytum procumbens

Nomenclatura botânica: *Harpagophytum procumbens* D.C.

Família: *Pedaliaceae*

Nomenclatura popular: Garra do diabo

Parte da planta utilizada: Raízes

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos gastrorresistentes de 300 mg em embalagens com 10 e 20 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido gastrorresistente contém:

Extrato seco de *Harpagophytum procumbens* padronizado em 60 mg (20%) de harpagosídeo..... 300mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, povidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, corante óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, etilcelulose, triacetina, ácido oleico, monoglicérides acetilados, magrogol, copolímero ácido metacrílico-etilacrilato, talco e citrato de trietila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 - INDICAÇÕES

Permeiar é destinado ao tratamento dos distúrbios musculoesqueléticos degenerativos como Osteoartrite (artrose), reumatismo peri-articular, além de: lombalgia, tendinites, bursites, artrite reumatoide e fibromialgia.

O uso de *Harpagophytum procumbens* permite frequentemente reduzir as doses de corticosteroides e anti-inflamatórios não hormonais necessários em desordens do aparelho locomotor. Alivia a dor, melhorando a funcionalidade e mobilidade das articulações e tendões.

2 – RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos mostraram que *Harpagophytum procumbens* é eficaz no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos degenerativos, tendo ação anti-inflamatória e analgésica para quadros reumáticos como artrites e artrose, assim como lombalgias, mialgias e demais quadros osteoarticulares (VLACHOJANNIS, J., 2008; GAGNIER, J.J. *et al.* 2004; CHRUBASIK, S. *et al.* 2002).

Estudos demonstram que extratos de *Harpagophytum procumbens* fornecendo dosagens diárias entre 30 e 100 mg de Harpagosídeos, durante 2 a 3 meses, exercem efeito terapêutico seguro e eficaz para tratamentos de pacientes com

artroses, artrites, lombalgia e demais sintomas relacionados a quadros reumáticos (ESCOPE, 2003; MILLS, S. *et al.* 2005).

Estudos pré-clínicos realizados com ratos sugerem necessidade de preparações galênicas com proteção às condições gástricas, visto que, os resultados demonstraram que efeitos analgésicos e anti-inflamatórios foram reduzidos com a acidez estomacal (ALONSO, J., 2007; MILLS, S. *et al.* 1999; SOULIMANI, R; *et al.* 1994; LANTHERS, M.C., *et al.* 1992).

Estudos clínicos comparativos entre *Harpagophytum procumbens* e Diacereína foram realizados durante 4 meses com o objetivo de demonstrar a segurança e eficácia do *Harpagophytum* em alívio de dores, melhora da função e diminuição do uso de analgésicos e anti-inflamatórios em pacientes com Osteoartrite de joelhos e quadril. Os resultados demonstraram que dosagens diárias de 57 mg de harpagosídeos possuem comparável eficácia clínica e maior segurança em relação à Diacereína (CHANTRE, P., *et al.* 2000; LEBLAN, D., *et al.* 2000).

Diversos estudos demonstraram eficácia para tratamentos de Osteoartrite de joelhos e quadril (WEGENER, T., *et al.*, 2003; CHANTRE, P., *et al.* 2000; LEBLAN, D., *et al.* 2000), quadros de reumatismo (WARNOCK, M., *et al.* 2007), lombalgia e dores nas pernas (CHRUBASIK, S., *et al.* 2002; JUNCK, H., *et al.* 1999; ZIMP, CH., *et al.* 1996), além de demonstrarem consequente diminuição do uso de outros analgésicos e anti-inflamatórios.

Há também um relevante estudo clínico, realizado com 250 pacientes com Osteoartrite do joelho (n=85) ou Osteoartrite de quadril (n=61) ou lombalgia crônica (n=140), que demonstrou que **60 mg de harpagosídeo** diariamente por 8 semanas resultou em uma melhora significativa nos escores de dor segundo a escala WOMAC em relação ao *baseline* (Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, *et al.* Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract Doloteffin in patients with pain in the lower back, knee, or hip. *Phytomedicine* 2002;9:181-194).

Outro estudo comparando o uso de *Harpagophytum procumbens* contendo **60 mg de harpagosídeo** ao dia com rofecoxibe em 88 pacientes com lombalgia crônica (44 em cada grupo) demonstrou que, após 6 semanas, a eficácia de ambas as drogas foi similar havendo mais que 50% de redução nos escores de dor após o tratamento. Vale lembrar que é incontestável a efetividade de rofecoxibe, a droga comparadora, que foi retirada do mercado posteriormente por proporcionar efeitos cardiovasculares, mas não por ter sua eficácia questionada. Este estudo teve seguimento de um ano com a utilização de *Harpagophytum procumbens* contendo **60 mg de harpagosídeo** ao dia revelando que este uso crônico, por 54 semanas, não somente melhorou os escores de Arhus como também não provocou efeitos adversos significativos como os que ocorrem com outros medicamentos que tratam esta mesma patologia (Chrubasik A, Model A, Black A, Pollak S. A randomized Double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:141-148).

Uma revisão sistemática, que é o maior nível de evidência científica existente, foi publicada em 2007 e concluiu que há evidência limitada para extratos de *Harpagophytum procumbens* contendo **menos que 30 mg de harpagosídeo** ao dia para o tratamento da artrite de joelho e de quadril. No entanto, concluiu que há evidência suficiente para a utilização de **60 mg de harpagosídeo** ao dia para o tratamento de Osteoartrite de coluna, joelho e quadril, bem como para o

tratamento das crises agudas de lombalgia crônica (Gagnier JJ, van Tulder MW, Berman B, Bombardier C. Herbal medicine for low back pain: a Cochrane review. Spine 2007;32:82-92).

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Harpagophytum procumbens é uma planta da família *Pedaliaceae*, nativa da África do Sul. É constituída por glicosídeos iridoides: principalmente o harpagosídeo e pequenas quantidades de procumbídeo e harpagídeo; glicosídeos fenólicos e açúcares.

Farmacocinética

Tal como quase todos os extratos vegetais, o *Harpagophytum procumbens* é um composto complexo. Portanto, dados farmacocinéticos do extrato total não são disponíveis. No entanto há alguns dados referentes ao principal marcador, o harpagosídeo. No sangue coletado de um indivíduo após a ingestão de extrato de *Harpagophytum procumbens* com 44 mg de harpagosídeo, o nível de harpagosídeo após 2 horas foi de 15,4 ng/mL. Em seis voluntários, após a administração de 600 mg de extrato de *Harpagophytum procumbens* contendo 25% harpagosídeo (equivalente a 150 mg harpagosídeo), o $C_{máx}$ de 32,2 ng/ mL foi observado após 1,3 horas, seguido de rápida queda no nível plasmático. O segundo pico observado após 8 horas indica circulação enterohepática. O tempo de meia-vida de eliminação foi 5,6 horas. Em porcos, após a administração de 2g de extrato de *Harpagophytum procumbens* com 400 mg de harpagosídeo por incisão gástrica, os picos das concentrações de harpagosídeo de 52ng/mL (em 20 min) e 29 ng/mL (em 60 min) foram detectados nos vasos mesentéricos e femorais, respectivamente.

Existem algumas controvérsias sobre a ação do estômago ou da hidrólise ácida sobre o extrato e seus ingredientes ativos, como sugerem alguns estudos. Alguns autores sugerem que as substâncias obtidas após a hidrólise ácida, especialmente da harpagogenina, são os componentes ativos responsáveis pela propriedade anti-inflamatória, porém outros estudos sugerem que o extrato, em particular o harpagosídeo, pode ser parcialmente inativado através da acidez do estômago.

Estudos recentes sugerem que o harpagosídeo e outros glicosídeos iridoides, e talvez outros componentes do extrato, são mais ativos do que os produtos gerados da hidrólise ácida da harpagogenina.

Além disso, alguns estudos realizados confirmaram que a acidez gástrica diminui a atividade anti-inflamatória do extrato de *Harpagophytum procumbens*, devido à degradação ácida do harpagosídeo. Por este motivo, sugerem preparações galênicas apropriadas para a proteção do ativo contra o suco gástrico.

O harpagosídeo é biotransformado em aucubina B através da flora fecal e das bactérias isoladas da flora.

Farmacodinâmica

O extrato de *Harpagophytum procumbens* é utilizado há muito tempo para inúmeras condições clínicas, principalmente como anti-inflamatório, analgésico, antirreumático, para o tratamento de artrite, artrose e lombalgia.

As atividades anti-inflamatórias, analgésica e antirreumática do extrato de *Harpagophytum procumbens* e do harpagosídeo foram muito investigadas através de diversos estudos *in vitro* e *in vivo*.

O principal constituinte químico contido no extrato de *Harpagophytum procumbens*, e o principal responsável pelos efeitos terapêuticos, é o harpagosídeo, que mostrou ter ação na inibição da síntese de leucotrienos e parece estar relacionado com a inibição da lipooxigenase.

No entanto, alguns estudos sugerem que o extrato total de *Harpagophytum procumbens* possui maior atividade que o extrato com harpagosídeo isolado, pois os vários constituintes presentes no extrato podem agir sinergicamente ao

harpagósídeo para exercer as atividades terapêuticas. Há dados de que o efeito sinérgico dos betasitosteróis, presentes no extrato, exerce inibição da síntese de prostaglandina.

Os efeitos anti-inflamatórios parecem ser mais consistentes em processos crônicos e semi-crônicos do que em processos agudos.

Estudos em ratos demonstraram que a dose oral do extrato de *Harpagophytum procumbens* não produziu efeitos significantes nas reações inflamatórias agudas. Também há estudos *in vitro* que demonstram uma atividade condroprotetora.

Estudos relatam diminuição da atividade anti-inflamatória do extrato ao passar pelo estômago, portanto sugerem a necessidade de preparações galênicas com proteção à ação gástrica.

Autores relatam que produtos a base de *Harpagophytum* têm sido utilizados como alternativa ao uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), por possuir igual ou superior eficácia e por acarretar menos efeitos adversos, principalmente em necessidade de tratamentos prolongados. Estes estudos indicam que *Harpagophytum procumbens* provavelmente não atua por um mecanismo similar aos AINHs, inibindo a biossíntese de prostaglandinas, e isto sugere, portanto, que *Harpagophytum procumbens* não possui os efeitos irritativos gastrointestinais comuns aos AINHs.

Toxicologia

O extrato aquoso e etanólico de *Harpagophytum procumbens* e os compostos isolados harpagósídeo e harpagídeo demonstram toxicidade muito baixa em estudos de toxicidade aguda e subaguda realizados com ratos. Em camundongos macho e fêmea o DL₅₀ oral do *Harpagophytum procumbens* foi maior que 13,5 g/kg. O DL₅₀ intraperitoneal dos compostos isolados em camundongos foi 1g/kg para harpagósídeo e maior que 3,2g/kg para harpagídeo.

Há relatos que o harpagósídeo seja altamente tóxico por via intravenosa.

Em estudos de toxicidade subaguda não foram encontrados achados patológicos significantes, hematológicos ou macroscópicos, após 21 dias de tratamento oral com 7,5 g/kg de *Harpagophytum procumbens*.

Não foram observados efeitos hepatotóxicos com respeito ao peso do fígado ou aos níveis de proteína microssomal e enzimas hepáticas após 7 dias de tratamento oral com 2,0g/kg.

Devido à ausência de estudos de toxicidade crônica e uma possível cardioatividade, deve-se evitar o uso excessivo.

Toxicidade sobre a reprodução: Não há dados disponíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade: Não há dados disponíveis

4- CONTRAINDICAÇÕES:

Permear é contraindicado em caso de úlceras gástricas e duodenais, cálculos e obstruções de vias biliares, gravidez e lactação e em casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula.

Permear não é recomendado para crianças visto que não foram encontradas evidências clínicas com tal faixa etária.

Gravidez e Lactação

Devido a evidências de atividade ocitóxica em animais este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes Idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A tecnologia de revestimento dos comprimidos de PERMEAR proporciona uma proteção contra o suco gástrico, permitindo uma dissolução programada para o duodeno para que não haja diminuição da eficácia pela acidez estomacal, conforme demonstrado em estudos recentes.

Doses excessivas de *Harpagophytum procumbens* podem interferir no tratamento de doenças cardíacas e em terapias hipo e hipertensivas devido à possibilidade de efeito antiarrítmico de *Harpagophytum procumbens*.

Para patologias inflamatórias reumatológicas recomenda-se pelo menos 2 a 3 meses de tratamento.

Devido a evidências de atividade ocitóxica em animais este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém Lactose.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Harpagophytum procumbens pode potencializar o efeito da varfarina.

Doses excessivas de *Harpagophytum procumbens* podem interferir em tratamentos antiarrítmicos e anti-hipertensivos a nível cardiovascular. A possibilidade de interação com drogas antiarrítmicas não pode ser excluída devido ao efeito antiarrítmico de *Harpagophytum procumbens* observado em animais.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de Permeare são oblongos de coloração marrom avermelhada e superfície lisa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Permeare deve ser ingerido entre as refeições, via oral, com o auxílio de quantidade suficiente de líquido.

Adultos: Ingerir 1 comprimido, 1 vez ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios gastrointestinais leves podem ocorrer em indivíduos sensíveis especialmente com doses mais elevadas.

Devido à ausência de efeitos inibitórios do *Harpagophytum procumbens* na biossíntese dos prostanoídes, não são esperados os efeitos adversos associados preferencialmente aos AINEs e glicocorticóides, mesmo durante o tratamento em longo prazo.

Casos de náuseas, cefaleia, zumbidos, perda de paladar e anorexia severa foram relatados em um único estudo. Nenhum efeito adverso foi relatado pelos outros pacientes do estudo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10- SUPERDOSE

Não há relatos de reações por superdosagem, não sendo conhecido o padrão das reações.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg M.S.: 1.0155.0232

Farmacêutico Responsável: Regina Helena Vieira de Souza Marques

CRF/SP nº 6.394

Registrado por: Marjan Indústria e Comercio Ltda

Rua Gibraltar, 165

Santo Amaro - São Paulo – SP

CEP: 04755-070

CNPJ nº 60.726.692/0001-81

SAC 0800 554545

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/12/2013)

