

Cimicifuga racemosa – Uma atualização
Cimicifuga racemosa – Up to date

Luís Vinicius Silva Invernici
Carlos Isaia Filho

Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Dr. Carlos Isaia Filho

Correspondência: Carlos Isaia Filho; Rua Hilário Ribeiro, 202/304; Fone 55 51 3222
8180/Fax 55 51 3346 1629; isaia@isaia.com.br.

Resumo: A Cimicifuga Racemosa (CR) é um fitoterápico indicado para os sintomas climatéricos. O objetivo desta revisão foi analisar as informações disponíveis na literatura especializada referentes à atuação da CR nos sintomas do climatério, sua ação estrogênica e sua atuação na atrofia vaginal. Foram utilizados 24 artigos para esta revisão. Os resultados foram divididos em estudos *in-vitro*, eficácia terapêutica e eventos adversos. Existe uma discrepância de resultados no que diz respeito a níveis hormonais e é controversa a ação da CR na atrofia vaginal.

Palavras-chave: cimicifuga racemosa, efeito estrogênico, atrofia vaginal.

Abstract: The *Cimicifuga Racemosa* (CR) is a plant indicated for climateric symptoms. The objective of this revision was to analyze the available information in the literature specialized referring to the performance of the CR in the climateric symptoms, its estrogenic action and its performance in the vaginal atrophy. Twenty four articles for this revision had been used. The results had been divided in studies in-vitro, therapeutical effectiveness and adverse events. There is a discrepancy of results about hormonal levels and is controversial the action of CR in the vaginal atrophy.

Key-words: *cimicifuga racemosa*, estrogenic effects, vaginal atrophy.

Cimicifuga racemosa – atualização

Cimicifuga racemosa – Up to date

Introdução

O climatério é um fenômeno que ocorre nas mulheres na idade de 40 até os 60 anos e corresponde à diminuição da secreção do estrogênio pelos ovários e a interrupção gradativa da menstruação. Com a diminuição desse hormônio, os receptores do estrogênio localizados na vagina e no útero serão menos estimulados¹.

Um significativo número de mulheres começa a exibir uma quantidade de sintomas correlacionados com o climatério como fogachos, suores, irritabilidade, depressão, ansiedade, problemas no sono, dores articulares e atrofia vaginal. Isso acaba prejudicando a mulher na sua qualidade de vida e pode levá-la a procurar o seu médico¹.

A terapia de reposição hormonal (TRH) é um tratamento para o alívio dos sintomas vasomotores, conservação do trofismo urogenital, preservação da massa óssea e prevenção de Doença Cardiovascular (DCV) e realizada com derivados sintéticos (progestagênico e estrogênios). Em mulheres que realizaram histerectomia, só a reposição de estrogênio está indicada. Sempre que possível deve-se optar pelas menores doses eficazes de estrogênio associado a progesterona ou seus derivados nas mulheres com útero. A duração do tratamento é vinculada aos seus objetivos, devendo ser reavaliada periodicamente através de um balanço individual².

A TRH apresenta efeitos colaterais como desconforto nas mamas, sangramento ou retorno dos ciclos, entretanto o efeito colateral que mais preocupa com a TRH é o desenvolvimento de câncer de mama¹. Muitas mulheres apresentam contra-indicação ao uso de TRH, um dos possíveis tratamentos alternativos é a Cimicífuga Racemosa (CR), que segundo Dog et al é um dos fitoterápico mais estudados para o combate dos sintomas do climatério^{1,2}.

A CR é nativa do leste da América do Norte e encontrada da Geórgia até Ontário. Ela pertence à família Buttercup (Ranunculaceae), uma planta que dura muitos anos e é do seu rizoma que o fitoterápico é produzido. A CR é conhecida também por outros nomes como *Black Cohosh*; *Actaea racemosa*; *cimicífuga Serpentaria*; *Botrophys Racemosa*; *Black Snakeroot* e *C. Racemosa Nuttall*³.

A CR foi muito utilizada por nativos dos EUA e da Europa por muitos anos. Entrou na farmacopéia americana em 1830 com o nome de "black snakeroot". A característica dos constituintes químicos da CR inclui as acteins 23-epi-27-deoxyacteina, cimicifugoside e cinoamic acid derivatives^{2,3}. Esta planta foi introduzida na comunidade médica em 1844 pelo Dr. John King que prescrevia a tintura da CR para o tratamento de dores e inflamações associados a reumatismos e doenças do sistema nervoso. Outros médicos americanos abriram mais o campo de ação da CR no século 19 para o tratamento de endometriose, amenorréia, dismenorreia, esterilidade, dor severa pós-parto e para aumentar a produção de leite na mulher⁴.

Há muitos anos a medicina fitoterápica coloca a CR como um medicamento indicativo para o tratamento de sintomas da menopausa⁵. A German Commission E reconhece o uso da CR para o tratamento de sintomas climatéricos e fogachos, além de citar em sua monografia que a mesma possui ação estrogênica, suprime o Hormônio Luteinizante e faz ligação aos receptores estrogênicos⁶. Segundo a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, na sua Resolução RE nº 89, de 16 de março de 2004, a qual aprovou a lista de registro simplificado dos fitoterápicos, a CR é indicada para o tratamento dos sintomas do climatério e sua dose diária deve ser de 1 a 8 mg do marcador da CR (27-deoxyacteína ou ácido isoferúlico)⁷.

O objetivo desta revisão foi analisar criticamente as informações disponíveis na literatura especializada referentes à atuação da Cimicífuga racemosa nos sintomas do climatério, sua ação estrogênica, sua atuação na atrofia vaginal e seus eventos adversos.

Metodologia

Foram pesquisados os descritores: cimicífuga racemosa, black cohosh, sintomas climatéricos, efeito estrogênico e atrofia vaginal na língua portuguesa e inglesa nas bases pubmed, scielo, capes e medline. Como resultado foram encontrados 250 artigos relacionado ao tema, sendo que 24 artigos foram selecionados entre eles estudos *in-vitro*, estudo de eficácia e revisões. Os artigos deveriam preencher os seguintes parâmetros: estudos *in-vitro*: estudos em animais ou células que testam o efeito da CR; para estudos de eficácia: ter cegamento, randomização, ser controlado; para as revisões: deveria conter o tema e data de publicação após o ano de 2000.

Resultados e discussão

Estudos *in-vitro*:

De acordo com Seidlova-Wuttke e colaboradores, em seu estudo pré-clínico, investigaram a ação aguda (6 horas) e crônica (3 meses) da CR comparando com a administração de Estradiol (E_2) e um solvente em ratas ooforectomizadas. Os resultados agudamente mostraram que a CR e E_2 diminuem os níveis séricos de LH e que a CR não apresenta atividade no útero. Os resultados cronicamente mostraram que a CR não apresentou nenhum resultado no útero e não estimulou o crescimento da espessura endometrial. O autor conclui que a CR contém substâncias não identificadas, com propriedades de ser moduladora dos receptores seletivos de estrógeno que agem no

hipotálamo, pituitária, mas não no útero⁸. Já Wuttke e colaboradores, em seu trabalho de revisão sobre a CR, demonstraram que injeções de CR em ratos ooforectomizados diminuem a secreção dos pulsos de LH. Observou, também, uma pequena ação estrogênica nos receptores de progesterona vaginal em ratos ooforectomizados no tratamento crônico com CR⁹.

Zierau e colaboradores em seu estudo *in-vitro* investigaram a ação da CR nos receptores de E₂ em células MCF-7. Encontrou como resultado uma ação anti-estrogênica da CR quando comparado com a ação do estrógeno nos receptores de E₂ das células MCF-7. Entretanto, o autor sugere que a CR apresenta alguns constituintes não identificados que podem ter atuação nos receptores de E₂¹⁰. Lupu e colaboradores em seu estudo *in-vitro* investigaram a ação da CR em células de “Ishikawa” e células MCF-7 e T47D com potencial para desenvolver o câncer de mama. Nos seus resultados encontrou que a CR na sua maior concentração (20 mg) não apresentou nenhum tipo de ação estrogênica nas células de “Ishikawa” avaliada pela atividade enzimática da fosfatase alcalina e não desenvolveu as células potenciais para o desenvolvimento do câncer de mama quando comparado com células controle. E conclui que a CR não apresenta ação estrogênica *in-vitro* e que isso deve ser levado para estudos *in-vivo* para sua confirmação¹¹.

Estudos *in-vivo*:

Wolfgang e colaboradores, em seu estudo duplo-cego, randomizado, placebo controle com 62 sujeitos de pesquisa, o qual compara uma dose diária de 40 mg/dia de CR com uma dose diária de 0,3mg/dia de estrógenos conjugados e um placebo num período de 12 semanas. O tratamento com CR não apresentou ação estrogênica e não teve atuação nos níveis de LH e FSH, mas atua de alguma forma nos receptores de estrogênio. Na atrofia

vaginal, o tratamento com CR aumentou o número de células superficiais com um valor limítrofe de significância ($p = 0,0542$)¹⁴.

Mahady Apud Stoll realizou um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado durante 12 semanas, o qual verificou a eficácia de uma dose de 48-140 mg/dia de CR comparado com uma dose de 0,625/dia de estrógenos conjugados e placebo para sintomas do climatério e atrofia vaginal. Participaram 80 mulheres com idade entre 45 e 58 anos. Os resultados foram analisados através do Índice de Kupperman (IK), Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) e o Índice de Maturação Vaginal. Ao final do estudo todos os grupos mostraram melhora, no grupo CR houve diminuição significativa dos sintomas climatéricos analisado pelo IK ($p < 0,001$), uma diminuição significativa no HAMA ($p < 0,001$) e uma melhora significativa na proliferação do epitélio vaginal ($p < 0,01$), o que indica um possível efeito estrogênico^{4, 13}.

Mahady Apud Warnecke realizou um estudo controlado envolvendo 60 mulheres com idades entre 45 e 60 anos comparando o efeito de uma dose de 80 gotas de CR (solução) com uma dose de 0,625mg/dia de estrógenos conjugados e uma dose de 2mg/dia de Diazepam para tratamento de sintomas climatéricos. Para análise dos resultados foram utilizados o Índice de Kupperman modificado, o HAMA e a Proliferação do epitélio vaginal. Em todos os grupos houve redução dos sintomas climatéricos, e houve redução da atrofia vaginal nos grupos tratados com CR e conjugados de estrógenos. Entretanto, não houve grupo placebo¹³.

Wuttke e colaboradores, em seu estudo duplo-cego, randomizado, placebo controle com 62 sujeitos de pesquisa num período de 12 semanas comparando uma dose de 40mg/dia de CR com uma dose de 0,3mg de estrógenos conjugados e um placebo avaliou o alívio dos sintomas climatéricos e níveis hormonais. Para análise dos resultados foram utilizadas a

escala Menopause Rating Scale (MRS) e análises laboratoriais. No grupo tratado com CR, houve uma redução significativa dos sintomas do climatério quando comparado com o grupo placebo ($p = 0,05$). Não houve aumento da espessura vaginal com o tratamento de CR, entretanto houve aumento significativo das células superficiais ($p = 0,05$). O autor conclui que a CR possui um efeito equivalente em comparação a uma combinação de estrógenos no que tange a sintomas climatérios. Sugerindo então, que a mesma tenha atividade no cérebro/hipotálamo e na vagina, porém sem efeitos na atrofia vaginal¹⁴.

Osmers e colaboradores em seu trabalho duplo-cego, randomizado, placebo, multicêntrico, em 304 sujeitos de pesquisa durante 12 semanas, compara o efeito e a tolerabilidade de uma dose de 40mg/dia de CR em relação ao placebo no tratamento dos sintomas climatéricos. Para análise foram utilizados o questionário MRSI e níveis de FSH. Encontrou como resultado no questionário a diminuição significativa dos sintomas climatéricos em relação ao placebo ($p < 0,001$) mais precisamente nos itens relacionados aos fogachos ($p = 0,007$) e atrofia vaginal ($p = 0,012$). Não houve diferenças relevantes em eventos adversos, níveis de FSH e tolerabilidade¹⁵. Já Frei-kleiner e colaboradores, em seu estudo duplo-cego, randomizado, placebo controle com 122 sujeitos de pesquisa durante 12 semanas para sintomas climatéricos, compararam uma dose de 29-55mg/dia de CR com um placebo. Para análise foi utilizado o IK. Houve uma diferença significativa do tratamento com CR em relação ao placebo no combate dos sintomas do climatério em sujeitos com no mínimo uma intensidade moderada de sintomas de acordo com o IK, entretanto no resultado global da escala não houve diferença estatística da CR com o placebo¹⁶.

Ralf e colaboradores em seu estudo duplo-cego, randomizado, placebo controle com 301 sujeitos de pesquisa num período de 16 semanas comparou uma combinação de uma dose de 22.5 – 41.25 mg/dia de CR associado com 0,25 mg/dia de St. John's Wort para

sintomas climatéricos. Foram utilizadas as escalas de HAMA e MRSI. Como resultado, houve uma diminuição significativa ($p = 0,001$) dos sintomas dos sintomas climatéricos como os de depressão e ansiedade. O autor sugere, então, a combinação utilizada no estudo para sujeitos com sintomas climatéricos associados a alterações psicológicas¹⁷.

De acordo com Liske e colaboradores, em seu estudo duplo-cego, randomizado, placebo controle com 152 sujeitos de pesquisa num período de 24 semanas comparando uma dose de 40mg/dia de CR com uma outra dose de 127,3 mg/dia de CR para sintomas do climatério, níveis hormonais e tolerabilidade. Foram utilizados os questionários de IK, o Self-rating Depression Scale (SDS), avaliados, também, atrofia vaginal através do Índice de “karyopyknotic” e exames laboratoriais. Não foram encontradas diferenças estatísticas na citologia vaginal e nos níveis hormonais (E_2 , LH, FSH, PRL). O autor cita que não foi encontrado nenhuma variação dos níveis hormonais e nenhum efeito estrogênico na citologia vaginal nos dois grupos estudados¹⁸. Foi encontrada uma diminuição significativa dos sintomas climatéricos quando avaliado pelo índice de Kupperman nos grupos, mas não houve diferença estatística entre eles¹⁸.

Já Raus e colaboradores, em seu estudo aberto, não-comparativo, prospectivo, e multicentrico com 375 sujeitos de pesquisa com idade entre 50-75 anos num período de 12 meses aplicou uma dose de 40mg/dia de CR para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do fitoterápico em longo prazo. Foram avaliados os níveis hormonais e foi utilizada a escala MRSII para avaliação dos sintomas climatéricos. Houve um aumento significativo nos níveis de estradiol e uma baixa nos níveis de LH e FSH, entretanto o autor suspeita de um sujeito que apresentava ciclos ovulatórios. Os resultados encontrados, segundo o autor, não apresenta relevância clínica nos níveis hormonais. Houve diminuição significativa dos

sintomas climatéricos quando avaliados pela escala MRSII ao final do estudo, dando ênfase na diminuição significativa de 80% dos fogachos ao final do estudo¹⁹.

Abaixo um quadro comparativo entre os estudos de eficácia com o autor, dose, indicação, marcador e ano de publicação:

- Inserir tabela 1

Eventos adversos

Os eventos adversos relacionados com a CR são hipertensão, vertigem, tremores, dores de cabeça e vômito²⁰. Entretanto, um dos eventos adversos importantes é a falência hepática^{21, 22, 23}.

Lopes e colaboradores realizaram um estudo randomizado de acompanhamento de 64 sujeitos de pesquisa na menopausa os quais foram divididos em dois grupos. O primeiro recebe 40mg/dia de CR e o outro um placebo por um período de 12 meses. Foram realizados exames laboratoriais para análise da função hepática. Como resultado não foi encontrado diferença estatística entre os dois grupos nas variáveis transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-transferase (TGP), gama-glutamil-transferase (GGT) e creatino-fosfoquinase (CK). O autor sugere que o caso de falência hepática com uso de CR pode estar associado a doenças hepáticas auto-imune e a sua investigação antes da indicação de CR deve ser realizada²³.

Já Lynch e colaboradores reportaram em um estudo de caso uma falência hepática. Uma mulher caucasiana estava ingerindo 100 micro-gramas de levotiroxina/dia e 1000mg/dia de CR, não apresentava histórico de doença hepática ou doença auto-imune. Ela estava apresentou um quadro de fadiga, perda de memória e perda de 10 Kg em 8

semanas. Exames de laboratório mostraram um elevado índice de aspartate aminotransferase 1,014 U/L, alanine aminotransferase de 1,003 U/L, fosfatase alcalina de 266 U/L, gama-glutamil transpeptidase de 504 mg/dL e uma pequena elevação da bilirrubina total de 2.4 mg/dL. A biópsia hepática demonstrava sinais de necrose. A paciente foi levada à cirurgia e não resistiu, falecendo. O autor discute que a paciente não apresentava hepatite auto-imune devido aos testes de marcadores auto-imunes e a não resposta do corticosteróide. O que indica uma intoxicação por medicação é a causa mais forte. Conclui que as pacientes que forem utilizar a CR para tratamento de sintomas da menopausa sejam monitoradas para evitar a falência hepática²⁴.

Considerações finais

Existe uma diferença metodológica entre os estudos, o número pequeno de participantes em cada grupo (< 30), a idade dos sujeitos de pesquisa incluídos e a falta de um controle através de placebo.

Existe uma discrepância muito grande de resultados no que diz respeito a níveis hormonais. Ainda é controversa a possível ação estrogênica da CR, não há um consenso sobre os seus constituintes ativos e seu mecanismo de ação, ainda que os estudos demonstrem que a CR não apresente qualquer efeito em níveis hormonais *in-vivo*. Sua atividade na atrofia vaginal há, também, uma discrepância de resultados e pouco se demonstra à ação da CR na vagina tanto *in-vitro* como *in-vivo*.

A investigação com futuros trabalhos é indicada para esclarecer as dúvidas deste fitoterápico no que tange níveis hormonais e atrofia vaginal.

Tabela 1:

Autor	Dose	Indicação	Marcador	Ano
Stoll e colaboradores	48-140 mg/dia	Sintomas climatéricos (p=0,001), atrofia vaginal (p=0,01)	Correspondente a 8 mg por capsula de 20 mg	1987
Frei-Kleiner e colaboradores	29-55 mg/dia	Sintomas do climatério (p=0,05)	Correspondente a 6.5 mg por capsula	2005
Ralf e colaboradores	22.5 – 41.25 mg/dia + St John Wort	Sintomas climatéricos (p=0,001)	Correspondente a 3.75 mg por capsula de 20 mg	2006
Wolfgang e colaboradores	40 mg/dia	Níveis hormonais (p>0,05), atrofia vaginal (p=0,0542).	Correspondente a 1.66 - 2.86 mg por capsula de 20 mg	2006
Raus e colaboradores	40 mg/dia	Sintomas climatéricos 80%, níveis hormonais.	Correspondente a 1.66 - 2.86 mg por capsula de 20 mg	2006
Osmer e colaboradores	40 mg/dia	Sintomas climatéricos (p=0,001), níveis hormonais (p>0,05).	Correspondente a 2.5 mg por capsula de 20 mg	2005
Werneck e colaboradores	80 gotas/dia	Sintomas climatéricos, atrofia vaginal. (p>0,05)	1 mL equivalente a 1 mg	1985
Wutke e colaboradores	40 mg/dia	Sintomas climatéricos (p=0,05), níveis hormonais (p>0,05).	Não disponível	2002
Liske e colaboradores	40 mg/dia ou 127 mg/dia	Sintomas climatéricos (p>0,05), níveis hormonais (p>0,05).	Não disponível	2002

O quadro acima mostra que quanto maior é a dose do marcador da CR, melhores são os resultados encontrados.

Referência:

1. Dog, Tieraona Low; Powell, Kara L; Weisman, Steven M. Critical Evaluation of the safety of Cimicifuga Racemosa in menopause symptom relief. *Menopause*, 2003; 10(4), 299-313.
2. Clapauch, Ruth; Athayde, Amanda; Meirelles, Ricardo; Weiss, Rita V.; Pardini, Dolores P.; Leão, Lenora Maria C.S.M.; Marinheiro, Lizanka P.F. Terapia Hormonal da Menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. *Arquivo Brasileiro Endocrinológico Metabólico*, 2005; 49(3), 449-454.
3. _____ . Cimicifuga Racemosa: Monograph. *Alternative Medicine Review*. 2003, V(2), 186-9.
4. Mahady, Gail B. Black Cohosh (Actea/ Cimicifuga Racemosa): Review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treatment Endocrinology*. 2005; 4(3).
5. Uebelhack, Ralf; Blohmer, Jens-Uwe; Graubaum, Hans-Joachim; Busch, Regina; Gruenwald, Joerg; Wernecke, Klaus-Dieter. Black Cohosh and St. John's Wort for climacteric complaints: a randomized trail. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 107(2).
6. Blumenthal, M et all. *The German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council; 1998.
7. Resolução-RE Nº 89, DE 16 DE MARÇO DE 2004.
8. Seidlova-Wuttke, Dana; Hesse, Oda; Jarry, Huberus; Spengler; Bárbara; Beker, Tâmara; Wuttke, Wolfgang. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (CR) extract: comparison with estradiol-17B. *European journal of endocrinology*, 2003; 149, 351-362.
9. Wuttke, W et all. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2003; 83, 133-147.
10. Zierau, Oliver; Bodinet Claudia; Kolba, Susanne; Wulf, Marina; Vollmer, Gunter. Antiestrogenic activities of cimicifuga racemosa extracts. *Journal of Steroids Biochemistry & Molecular Biology*. 2002; 80, 125-30.

11. Lupu, R.; Mehmi, I.; Atlas, E.; Tsai, M-S; Pisha, E.; Oketch-Rabah, H.A.; Nuntanakorn, P.; Kennelly, E.J.; Kronenberg, F. Black Cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *International Journal of Oncology*. 2003; 23.
12. Wuttke, Wolfgang; Gorgow, Christofer; Seidlova-Wuttke, Dana. Effects of black cohosh on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo controlled, and conjugated estrgens -controlled study. *Menopause*, 2006; 13, 185-196.
13. Mahady, Gail B et all. Black Cohosh: An Alternative Therapy for Menopause? *Nutritional Clinical Care*, 2002; 05(06), 283-289.
14. Wuttke, W; Seidlova-Wuttke, D; Gorkow, C. The cimicifuga preparation vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 2003; 44, 67-77.
15. Osmers, Ruediger; Friede, Michael; Liske, Eckehard; Schnitker, Joerg; Freudenstein, Johannes; Zepelin, Hans-Heinrich Henneicke-von. Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. 2005, 105(05), 1074-1083.
16. Frei-Kleiner, S; Schaffner, W; Rahlfs, W; Bodmer, Ch; Birkhauser, M. CR dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*, 2005; 16; 51(4): 397-404.
17. Philip, Hazel. Hot Flushes – A review of the literature on alternative and complementary approaches. *Alternative Medicine Review*. 2003; 8(3), 284-302.
18. Liske, E; Hanggi, W; Zepellin, Heneunicke-von; Boblitz, N; Wustenber, P; Rahlfs, V; Stat, C. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh: a 6 mouths clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of Women's Health and Gender-based medicine*, 2002; 11(2), 163-174.
19. Raus, Karel; Brucker, Cosima; Gorkow, Christoph, Wuttke, Wolfgang. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract CR BNO 1055. *Menopause*, 2006, 13, 678-691.

20. Whiting, PW; Clouston, A; Kerlin, P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *The Medical Journal of Australia*, 2002; 177(8): 440-443.
21. Lontos, S; Jones, RM; Angus, PW; Gow, PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *The Medical Journal of Australia*, 2003; 179, 390-1.
22. Levistky,J; Alli, TA; Wisecarver,J; Sorrell, MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Digestive Diseases and Sciences*, 2005, 50, 538-539.
23. Lopes, Ceci Mendes Carvalho; Celestino, Clice Aparecida; Hayashida, Sylvia Asaka Yamashita; Halbe, Hans Wolfgang; Correa, Lilian; Dolce, Rubens Brocco. Avaliação da função hepática em usuárias de extrato de *Cimicífuga Racemosa L.* Departamento Médico-científico Marjan Farma.
24. Lynch, Christopher R.; Folkers, Milan E.; Hutson, William R. Fulminant Hepatic Failure Associated With the Use of Black Cohosh: A Case Report. *Liver Transplantation*, 2006, 12, 989 - 992.