

## ***Cordia verbenacea* DC** **Boraginaceae**

\***Benjamin Gilbert; Rita Favoreto**

Laboratório de Química de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos - CEP. 21041-250 - Rio de Janeiro, RJ – Brasil

\***Correspondência:** e-mail: gilbert@far.fiocruz.br

**Palavras chave:**

*Cordia verbenacea*, erva-baleeira, planta medicinal, farmacologia, -humuleno, trans-cariofileno.

**Keywords:**

*Cordia verbenacea*. erva-baleeira, medicinal plant, pharmacology, -humulene, trans-caryophyllene.

### **Resumo**

As partes aéreas de *Cordia verbenacea* são usadas tradicionalmente como um antiinflamatório. A base científica deste uso é descrita em termos de botânica, farmacognosia, farmacologia e toxicologia visando o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico.

### **Abstract**

The green parts of *Cordia verbenaceae* are traditionally used as an antiinflammatory drug. The scientific basis for this use are described in terms of botany, pharmacognosy, pharmacology and toxicology with a view to the development of a phytotherapy drug.

### **Definição da droga vegetal**

Há três derivados da planta em uso medicinal: folhas, hastes e raízes. O óleo essencial das folhas é o preferido para produção industrial.

### **Sinonímia**

*Cordia salicina* DC, *Cordia curassavica* Jacq. (veja abaixo), *Cordia cylindristachya* (Ruiz & Pav.) Roem.&Schult., *Lithocardium fresenii* Kuntze, *Lithocardium salicinum* Kuntze, *Lithocardium verbenaceum* Kuntze (Lorenzi e Matos, 2002).

### **Nomes comuns**

Baleeira, erva-baleeira, camarinha, catinga-de-barão, cordia, erva-balieira, balieiracambará, erva-preta, maria-milagrosa, maria-preta, salicina, catinga-preta, mariarezadeira, camaramoneira-do-brejo (Lorenzi e Matos, 2002).





## Variedades e espécies correlatas

*Cordia superba* Cham., *Cordia rufescens* A. DC, *Cordia sellowiana* Cham., *Cordia myxa* L. (Barroso et al., 2009; Costa et al., 2008). *Cordia monosperma* Jacq. tem sido utilizada em substituição a *C. verbenacea*, em doenças da bexiga e como antiinflamatória (Souza et al., 2004).



## História

Os indígenas utilizavam o extrato bruto das partes aéreas da *Cordia verbenacea* em processos antiinflamatórios por aplicação tópica.

Em 1819 foi identificada a espécie *Cordia curassavica*, algumas classificações consideram esta planta como sinônimo a *Cordia verbenacea*, mas ainda existem controvérsias porque há diferenças morfológicas entre elas (Carvalho, 2010).

O gênero *Cordia* é mencionado por Pio Corrêa (1952) por ser produtor de substâncias empregadas como medicamentos e por inúmeras espécies apresentarem usos medicinais. Existem várias publicações científicas na área de ensaios farmacológicos e toxicológicos para *Cordia verbenacea* DC. (Basile et al., 1989; Rapisarda et al., 1997; Sertié et al. 1988, 1990 e 1991). O desenvolvimento industrial, a partir desta planta foi desenvolvido o antiinflamatório de uso tópico Acheflan® pelo Laboratório Ache que causou um impacto importante no cenário da indústria farmacêutica brasileira (Queiroz et al., 2009).

## Distribuição geográfica

O gênero *Cordia* é distribuído nas regiões tropical e subtropical do mundo, ocorrendo na Austrália, Nova Caledônia, América Central, Guiana e no Brasil (Rapisarda et al., 1997).

A espécie *Cordia verbenacea* é nativa do Brasil, encontrando-se do Ceará ao Rio Grande do Sul, preferencialmente na faixa de 500 a 1000m do litoral sempre acompanhando as áreas abertas da orla do Atlântico, onde é considerada planta daninha.

## Cultivo e propagação

Propagada usualmente por sementes, pode sofrer alterações no teor do princípio ativo em função da variação genética existente (Lameira, et al., 1997) e provavelmente por outros fatores.

## Descrição da planta

Arbusto muito ramificado, ereto e aromático, com hastas cobertas por casca fibrosa e com altura de 1,5-2,5m. Folhas simples, alternas, coriáceas, aromáticas, de 5-9cm de comprimento. As flores são pequenas, brancas e dispostas em inflorescências racemosas de 10-15cm de comprimento (Lorenzi e Matos, 2002). Os frutos quando maduros apresentam a coloração vermelha.

Ventrella e colaboradores (2008) desenvolveram um estudo morfológico e histoquímico dos tricomas glandulares das folhas de *Cordia verbenacea*, reconhecendo duas classes, globular e reniforme. Os tricomas globulares caracterizam-se pela secreção de um óleo essencial terpenóide, enquanto que nos reniformes ela contém principalmente compostos fenólicos, como os flavonóides.

## Material vegetal usado

### Folhas

Souza et al. (2009), trabalhando com material de Montes Claros - MG, mostraram que o melhor horário para coleta das folhas para extrair o óleo essencial da planta é das 09 às 12 h e por volta das 18:00 h, pois nesses horários obteve-se maior produção.

## Componentes químicos principais

Nas análises fitoquímicas foram identificados monoterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, flavonóides e ácidos graxos.

### trans-cariofileno

Uma análise das folhas frescas de *C. verbenacea* mostrou a presença de 0,23% (v/w) de óleo essencial, apresentando como maiores constituintes o  $\alpha$ -pineno (29,7%), transcariofileno (25%), alo-aromadendreno (10%) e  $\alpha$ -humuleno (4,6%). Também foram obser-



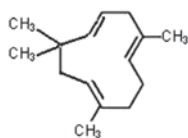


vados  $\beta$ -felandreno, citronelol acetato,  $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -gurjuneno, biciclogermacreno,  $\delta$ -cadineno, espatuleno e epoxicariofileno (Carvalho Jr. et al., 2004). Em outro trabalho Santos et al. (2006) encontraram no óleo essencial das folhas: monoterpenos (47,3%) e sesquiterpenos (43,9%), entre os quais  $\alpha$ -pino (20,5%),  $\beta$ -pino (13,1%), (-)-*trans*-cariofileno (12,4%) e biciclogermacreno (13,8%) como compostos predominantes.

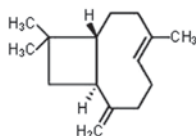
O  $\alpha$ -humuleno é um importante constituinte do óleo da *Cordia verbenacea* e foi designado como principal marcador químico do mesmo. Vaz et al. (2006) avaliaram o teor mínimo 2,3% de  $\alpha$ -humuleno encontrado em *Cordia verbenacea*, planta fresca, em quatro municípios paulistas. Além do *trans*-cariofileno foram identificados triterpenos do grupo damarano como a cordialina A e B (Velde et al. 1982).

### Flavonóides

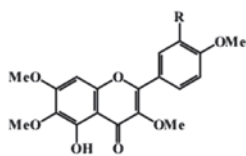
Artemetina foi identificada por Sertié et al. (1990) e por Bayeux et al. (2002) em *Cordia verbenacea*. Também há outros flavonóides presentes descritos por (Ameira et al. 2009).



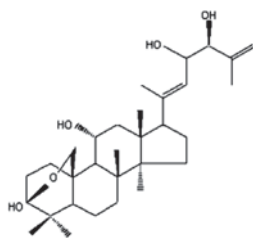
$\alpha$ -humuleno



*trans*-cariofileno



artemetina



cordialina

### Ácidos e ésteres

O ácido rosmarínico foi encontrado no extrato hidroalcoólico das folhas da espécie descrita (Hage-Melim, 2009). O ácido caféico e ácidos graxos são encontrados no óleo das sementes (Seigler et al., 1970). Dos ácidos graxos 43% são de C-20, incomum entre tais óleos (Miller et al., 1968). O mesmo óleo contém o ácido gama-linolênico, com valores de 0,63 a 2,54% (Arrebola et al., 2004).

Notável também neste óleo é a presença de um lipídeo cianogenético, que é um diéster graxo de hidroxil-

metilacrolein-cianidrina em que as duas hidroxilas são esterificadas com ácidos graxos predominantemente C-20 (Seigler et al., 1970).

## Usos medicinais

### Usos apoiados em dados clínicos

Conhecida como erva-baleeira, esta espécie é utilizada na medicina tradicional como antiinflamatório, analgésico e antiúlcera (Ventrella et al., 2008).

### Usos descritos em farmacopéias e sistemas tradicionais de medicina que têm apoio experimental

A *Cordia verbenacea* é administrada internamente na forma de chá para artrite, reumatismo e problemas de coluna (Silva Jr. et al., 1995). Lorenzi e Matos (2002) descrevem seu emprego em doenças osteoarticulares (artrite, gota, dores musculares e da coluna).

O Formulário Nacional Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira (ANVISA, 2011) descreve o uso tópico das folhas de *Cordia verbenacea* como antiinflamatório em forma de infuso, como compressa ou em forma de pomada.

### Usos descritos na medicina popular não apoiados em evidência experimental ou clínica

Diversos autores citam o uso tradicional em prostatites, nevralgias e contusões, como tônico e cicatrizante, inclusive em ferimentos provocados por peixes, talvez esta a origem do nome comum; o chá de suas folhas é empregado na cicatrização de feridas externas e úlceras (Lorenzi e Matos, 2002; Panizza, 1998; Ventrella et al., 2008). Akisue et al., (1983) mencionam o chá das folhas como hemostático e no tratamento de tumores.

### Atividade antiinflamatória

Dois maneiras de administração são descritas - tópicamente e oral.

Foram investigados o efeito antiinflamatório e toxicidade dos extratos em vários modelos experimentais em ratos Wistar. No modelo do edema induzido por carregina foi administrado por via oral o extrato hidroalcoólico a 70% das folhas de *Cordia verbenacea* nas dosagens de 0,59 a 2,98 mg/kg, o qual inibiu significativamente o edema. Em ensaios sobre o granuloma induzido por chamuscos de algodão onde foram utilizadas as dosagens diárias de 1,24mg/kg do extrato liofilizado a partir do primeiro dia de implantação até o sexto dia. O extrato inibiu a formação de granulomas nos animais tratados. Em testes de medição de aumento da permeabilidade vascular osanimais rece-





beram o extrato (1,24mg/kg) na dose de 0,5ml (25mg/kg), tendo como resultado redução da permeabilidade vascular e resposta para histamina. Foi observada baixa toxicidade do extrato (Sertié et al., 1988).

Na suposição que o principal componente antiinflamatório das folhas de *C. verbenacea* fosse o flavonóide artemetina Sertié e colaboradores (1990) avaliaram o efeito antiinflamatório e a toxicidade sub-aguda da artemetina. No ensaio do edema induzido por carragenina em ratos Wistar foram administradas as doses de 30,4; 45,6; 68,4; 102,6 e 153,9mg/kg<sup>-1</sup> de artemetina, via oral, onde os níveis de dosagem maiores inibiram o edema num grau comparável com o controle (fenilbutazona de cálcio a 50mg/kg). Um efeito semelhante foi observado no ensaio do granuloma induzido por chamuscos de algodão a uma dose diária de artemetina de 67,07mg/kg<sup>-1</sup>. Os resultados dos experimentos com artemetina na dose de 153,9mg.kg<sup>-1</sup> e DL50 67,07mg/kg<sup>-1</sup> não demonstraram sinais farmacotóxicos.

Sertié e equipe (1991) avaliaram a inibição da inflamação pelo extrato etanólico a 70% das folhas de *C. verbenacea* em ratos. Em ensaio de edema induzido por nistatina nas patas os animais receberam a dose de 1,24mg/kg do extrato por via oral. Os resultados apontaram uma significativa redução em relação ao grupo controle. A ausência de inflamação gástrica distingue o extrato da maioria dos antiinflamatórios sintéticos em uso. Passando à administração tópica foi examinado o efeito do extrato sobre edema induzido por óleo de croton em orelha de camundongos. O efeito de 0,09mg/orelha superou aquele do controle naproxeno um inibidor de ciclooxigenase. Outras observações da inibição de edema de pata com o extrato hidroalcoólico em ratos, tanto oral e tópico, confirmaram estes resultados (Sertié et al., 2005).

Resultados de alta discrepância são registrados por Bayeux et al. (2002) que avaliaram a atividade anti edematogênica do extrato bruto da parte aérea de *C. curassavica*, espécie que os autores afirmam ser sinonímia de *C. verbenacea*, e de uma fração enriquecida de artemetina. No modelo de edema de pata induzido por carragenina em camundongos o extrato diclorometânico nas doses de 300 a 1000mg/kg, via oral, mostrou atividade anti edematogênica reduzindo os edemas 42, 57 e 45%, enquanto a fração enriquecida por artemetina não mostrou atividade. Assim a presença de um outro componente com atividade antiinflamatória na planta ficou evidenciada.

Além da artemetina, ativa segundo as observações do grupo de Sertié, Ticli et al. (2005) demonstraram a ação antiinflamatória do fenilpropanóide e do ácido rosmarínico, e os pesquisadores do grupo de Calixto mostrou a importância do óleo essencial e especialmente o trans-cariofileno e humuleno. Trabalhos subseqüentes concentraram atenção nestes sesquiterpenos (Fernandes et al. 2007; Medeiros et al, 2007; Passos et al. 2007).

Passos e colaboradores (2007) avaliaram a atividade antiinflamatória e as propriedades antialérgicas do óleo essencial das folhas e de alguns constituintes ativos presentes no óleo. O tratamento sistêmico com o óleo essencial (300-600mg/kg, via oral em ratos e camundongos) reduziu o edema de pata e outros efeitos associados com a inflamação induzida por carragenina e, em camundongos inibiu a atividade de mieloperoxidase, bradiquinina, substância P – um neuropeptídeo associado com estresse psicológico, a histamina e o fator de ativação de plaquetas. Estudos com os componentes sesquiterpênicos,  $\alpha$ -humuleno e trans-cariofileno (50mg/kg, via oral) demonstraram que, na inflamação induzida na pata por carragenina, o  $\alpha$ -humuleno ocasionava uma redução da produção do fator de necrose de tumor TNF $\alpha$ , da interleucina IL-1 $\beta$ , da prostaglandina PGE<sub>2</sub>, do óxido nítrico sintase iNOS, da ciclooxigenase COX-2. O transcariofileno também exercia efeitos semelhantes embora não inibisse interleucina IL-1 $\beta$ , e os dois sesquiterpenos se equivaleram a dexametasona usada como controle (Fernandes et al., 2007). Os sesquiterpenos não inibiam a migração de neutrófilos para a cavidade pleural, induzido por ovalbumina, um efeito positivo com a dexametasona.

Extendendo os estudos destes dois sesquiterpenos na inflamação induzida por lipopolissacarídeo – LPS em pata do rato, foram observados a redução da migração de neutrófilos e da ativação de NF $\kappa$ B. Entretanto somente -humuleno reduzia as citocinas pro-inflamatórias TNF e IL-1 $\beta$ , o edema na pata e o aumento da expressão de receptores B1 induzidos por LPS e nenhum dos dois interferiram com as quinases das classes proteína mitógeno ativada - MAP, extracelular ativada - ERK, p38, e cJun Nterminal – JNK (Medeiros et al., 2007).

Continuando o estudo dos sesquiterpenos, Rogério et al. (2009) avaliaram a atividade antiinflamatória em alergias respiratórias e o efeito de mediador da via de redução da inflamação. Nos experimentos foram utilizados camundongos BALB-C, os quais receberam





doses diárias de  $\alpha$ -humuleno e trans-cariofileno na dosagem de 50mg.kg<sup>-1</sup> (de cada dos terpenos), via oral ou  $\alpha$ -humuleno (1mg.ml<sup>-1</sup> via aerosol) como dose preventiva por 22 dias. O  $\alpha$ -humuleno se revelou como o produto eficaz neste modelo de alergia respiratória murina exibindo uma ação antiinflamatória marcada, nas vias respiratórias e reduzindo o recrutamento de eosinófilos. Observou-se a redução de mediadores da inflamação, da expressão de moléculas de adesão e da ativação de fatores de transcrição [INF $\gamma$ -, IL-5, CCL11, (LT)B<sub>4</sub> e NF- $\kappa$ B].

#### **Atividade antiúlcero-gênica**

Sertié et al. (1991) mostraram que o extrato etanólico 70% das folhas de *Cordia verbenacea*, liofilizado ao nível de 1,24mg/kg via oral em ratos, possuía um importante efeito de proteção à mucosa gástrica, reduzindo em 34% o número de lesões gástricas produzidas por estresse. Roldão e colaboradores (2008) mostraram que o extrato também protegia o estômago de camundongos contra lesões induzidas por etanol e etanol-ácido clorídrico. O grau de proteção alcançado era o dobro do registrado por Sertié e equipe quando as doses utilizadas foram de 200 a 800 vezes maiores (250 a 1000mg/kg). Os autores atribuem o efeito como possivelmente associado à ação antioxidante do extrato.

#### **Atividade analgésica**

Em ensaio com o objetivo de avaliar a atividade analgésica do extrato etanólico a 70% das folhas de *C. verbenacea*, liofilizado, ratos foram tratados com a dosagem de 1,24 ou 2,48mg/kg (peso corpo, via oral). Um discreto efeito analgésico foi observado com a dose de 2,48mg/kg (Sertié et al., 2005). Roldão et al. (2008) não acharam efeitos analgésicos significantes em camundongos na dosagem de 250mg/kg via oral nos modelos de placa quente (56°C), ácido acético (0,6% a 10mg/kg i.p.) e teste de retirada da cauda de água a 51°C.

#### **Atividade antiofídica**

Seguindo um uso tradicional de *C. verbenacea* contra veneno de cobra, foi examinado o efeito do extrato hidroalcoólico das folhas contra o veneno de jararacussu, *Bothrops jararacussu*. O extrato inibiu a ação hemorrágica do veneno bruto. O ácido rosmarínico, isolado do extrato metanólico das folhas também inibiu a hemorragia como também a citotoxicidade e a miotoxicidade do componente fosfolipásico do veneno BthTX-I, e em menor grau da outra fosfolipase BthTX-II, mas não teve ação sobre o efeito edematogênica destas fosfolipases. Simulações da interação de ácido

rosmarínico com as fosfolipases mostraram o encaixe da molécula do ácido nelas (Hage-Melim, 2009; Ticli et al. 2005).

#### **Atividade antimicrobiana**

Carvalho Jr. e equipe (2004) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial das partes aéreas e folhas da espécie *Cordia verbenacea* frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas pelo método de difusão em ágar. Foram observadas atividades positivas contra bactérias Gram-positivas (duas espécies de *Staphylococcus*, uma delas *S. aureus* – ATCC 5051; duas de *Bacillus*) e contra fungos (oito espécies de *Candida*, uma delas *C. albicans*, várias cepas, e uma de *Cryptococcus*), mas contra apenas um gênero de Gram-negativas (*Protium mirabilis* e *P. vulgaris*), enquanto os demais gram-negativos (duas espécies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e duas espécies de *Salmonella*) foram resistentes.

#### **Atividade esquistossomícida**

A atividade de uma fração etanólica de *C. verbenacea* (parte não especificada da planta) contra *Schistosoma mansoni* foi avaliada *in vitro* (vermes acasalados em meio de cultura) e *in vivo* (camundongos). Os resultados indicam atividade sobre os vermes adultos *in vitro* e possivelmente alguma ação *in vivo* (Frezza et al., 2010).

#### **Farmacocinética**

Visto que a atividade antiinflamatória de *C. verbenacea* foi associada principalmente com  $\alpha$ -humuleno, Chaves et al. (2008) realizaram um estudo quantitativo avaliando a velocidade de absorção e excreção após administração oral, endovenosa e tópica. A absorção do humuleno é rápida alcançando a concentração máxima no plasma após 15min por via oral (150mg/kg) e após 30min quando administrado como óleo essencial total da planta (1g/kg oral). O acúmulo nos órgãos como o fígado foi observado e demonstrou-se que ultrapassa a barreira sangue-cérebro. A aplicação tópica de fórmulas como o creme ou o spray também resultou em rápida absorção. Após 4h a redução da concentração de humuleno é significativa sendo em grande parte oxidado a vários epóxidos pelos citocromos. A biodisponibilidade por via oral é de 18%.

## **Toxicologia**

#### **In vivo**

Na série de trabalhos sobre a farmacologia de *Cordia verbenacea* em animais de laboratório não foram ob-





servadas níveis significantes de toxicidade aguda nos extratos ou nas substâncias isoladas nem por via oral nem tópica (Sertié et al., 1988, 1990, 1991 e 2005; Bayeux et al., 2002; Basile et al., 1989; Carvalho et al., 2004; Oliveira et al., 1998; Passos et al., 2007; Roldão et al., 2008). Sertié et al. (2005) mostraram que o extrato hidroalcoólico liofilizado administrado por via oral a ratos fêmeas ou machos antes do acasalamento ou nas fêmeas durante gravidez não afetou o ciclo das fêmeas nem o desenvolvimento normal dos fetos, nem a estrutura óssea, maturação sexual ou fertilidade deles.

Nos estudos de fase I (Calixto e Vergnanini 2000-2001) foram comprovadas que as concentrações de 0,5% até 2,5% do óleo essencial de folhas de *Cordia verbenacea* por aplicação tópica são seguras e não apresentaram qualquer reação alérgica ou irritativa nos voluntários sadios que participaram do estudo.

## Ensaio Clínicos

Em estudos clínicos de fase I realizados por (Calixto et al. 2000 e 2001), fase II e fase III (Refsio et al., 2005) que demonstraram ação antiinflamatória e excelente tolerabilidade da *Cordia verbenacea* na forma de creme contendo 0,5% de óleo essencial padronizado em 2,3-2,9% de  $\alpha$ -humuleno, conforme citação na Enciclopédia Médica descrita nas referências bibliográficas.

Nos estudos de fase II para avaliar o uso da *Cordia verbenacea* de aplicação tópica no tratamento da dor miofascial e da tendinite crônica, realizado com 81 pacientes, observou-se que mais de 60% dos casos tratados com *Cordia* apresentaram eficácia considerada ótima ou muito boa, enquanto o mesmo foi observado em apenas 40% dos casos tratados com diclofenaco dietilamônio (emulgel). Já nos estudos de fase III com 268 pacientes, os resultados indicaram que o creme de *Cordia verbenacea* foi eficaz no tratamento de tendinite e dor miofascial quando aplicado no local da lesão a cada 8 horas. A avaliação comparativa do creme de *Cordia verbenacea* 0,5% com diclofenaco dietilamônio 1%, sob forma de emulgel, demonstrou que *Cordia* apresentava eficácia semelhante ao do diclofenaco para os casos de tendinite crônica, dor miofascial e mesmo quando consideradas as afecções associadas (Refsio et al., 2005).

Em estudo clínico fase III, aleatório, duplo-cego e comparativo, com os mesmos produtos nas mesmas condições (aplicação tópica de 8/8 horas durante dez dias, em pacientes portadores de contusões e lesões

traumáticas). Os pacientes foram divididos em 2 grupos de 55 e 59 pacientes recebendo respectivamente o creme de *Cordia* e diclofenaco-dietilamônio (emulgel). A eficácia do tratamento com o creme de *Cordia verbenacea* (0,5%) em traumas foi demonstrada, pois 72,7% dos pacientes apresentaram uma melhora acentuada após os 10 dias de tratamento e 18,2% tiveram melhora moderada, apenas 7,3% tiveram melhora discreta e, em apenas 1,8% dos casos o medicamento foi ineficaz, pois o quadro permaneceu inalterado. O tratamento com o diclofenaco dietilamônio (emulgel 1%), também demonstrou a eficácia do mesmo, porém, em menor proporção quando comparado a *Cordia verbenacea* (0,5%), sendo que 62,7% dos casos a melhora foi acentuada, 18,6% a melhora foi moderada, 10,2% o quadro clínico apresentou uma discreta melhora e em 8,5% o quadro permaneceu inalterado. O estudo detectou apenas um caso de evento adverso (prurido no local de aplicação), possivelmente relacionado ao medicamento. Ambos os tratamentos apresentaram excelente segurança, não havendo diferença estatística significativa de tolerabilidade entre os dois medicamentos (Brandão et al, 2006).

## Efeitos adversos

Em geral não foram encontrados relatos de efeitos adversos com exceção do caso isolado acima citado.

## Precauções

### Gerais

O tratamento deve ser suspenso em caso de alergia (ANVISA, 2011).

### Genotoxicidade

Não foram encontrados relatos de efeitos adversos.

### Carcinogênese, mutagenese

Não foram encontrados relatos de efeitos.

### Efeitos sobre a fertilidade

Conforme relatado acima, o extrato etanólico a 70%, administrado por 45 dias consecutivos, via oral, em dosagem de até 7,44mg/kg não apresentou qualquer sinal de toxicidade para o feto (Sertié et al., 2005).

### Formas de dosagem e Posologia

Entre aplicações para o alívio de reumatismo, artrite reumatóide, gota, dores musculares e da coluna, prostatites, nevralgias e contusões, as seguintes formas de apresentação são recomendadas:





**Infusão:** o Formulário (ANVISA, 2011) recomenda preparar a infusão com 3g de folhas secas em 150mL de água fervente. Panizza (1998) indica a utilização das folhas frescas ou secas à sombra e recomenda uma xícara de chá 1-3 vezes ao dia.

**Tintura:** para aplicação tópica Panizza (1998) recomenda 3 colheres de folhas em uma xícara de álcool por 5 dias em maceração. Depois de coada a tintura é aplicada de 4 em 4 horas no local afetado. O uso interno da tintura é indicada para uso em adultos na dose de 10ml, 3 vezes ao dia, diluída em 1/2 copo d'água e para as crianças 5 ml, 3 vezes ao dia, diluído em 1/2 copo d'água (Panizza, 1998; Secretaria Municipal de Saúde, Memento terapêutico, RJ, 2002).

Em compressas pode também ser usada empregando folhas previamente aquecidas por exposição a vapor d'água em um pano e aplicada durante a noite (Panizza, 1998).

O Formulário (ANVISA, 2011) descreve uma pomada feita com 10mL da tintura feita com álcool a 70% e 100g de base de lanolina e vaselina. Baseado em dados clínicos acima esta pomada teria que ter um teor de humuleno entre 2,3 e 2,9%.

## Referências bibliográficas

Akisue, M.K.; Oliveira, F.; Moraes, M.S.; Akisue, G.; Mancini, B. 1983. Caracterização farmacognóstica da droga e da tintura de *Cordia verbenaceae* Al. DC Boraginaceae. Revista de Ciências Farmacêuticas, v. 5, p. 69-82.

Ameira, O.A.; Pinto, J.E.B.P.; Cardoso, M.G.; Arrigoni-Blank, M.F. 2009. Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonóides em *Cordia verbenacea* DC. Revista Brasileira Plantas Mediciniais, Botucatu, v. 11(1), p. 7-11.

ANVISA. 2011. Formulário de Fitoterápicos, Farmacopéia Brasileira, 1ª. Ed., p. 28 e 110, Brasília – DF.

Arrebola, M.R.B.; Peterlin, M.F.; Bastos, D.H.M.; Rodrigues, R.F.de O.; Carvalho, P.de O. 2004. Estudo dos componentes lipídicos das sementes de três espécies do gênero *Cordia* (Boraginaceae). Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 14(1), p. 57-65.

Basile, A.C.; Sertie, J.A.A.; Oshiro, T.; Caly, K.D.V.; Panizza, S. 1989. Topical anti-inflammatory activity and toxicity of *Cordia verbenacea*. Fitoterapia, v. 60, p. 260-263.

Bayeux, M.C.; Fernandes, A.T.; Foflio, M.A. e Carvalho, J.E. 2002. Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 35, p. 1229-1232.

Barroso, I. C. E.; Oliveira, F. 2009. Caracterização farmacognóstica dos frutos de *Cordia sellowiana* Cham. e de *Cordia myxa* L. (Boraginaceae Jussieu). Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19(2A), p. 458-470.

Brandão, D.C.; Brandão, G.C.; Miranda, J.B.; Faria, P.A.; Jesus-Garcia, R. 2006. Estudo fase III, duplo-cego, aleatório, comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da *Cordia verbenacea* e do diclofenaco dietilamônio, em pacientes portadores de contusões, entorses, traumas e lesões musculares, com início inferior a 24h. Revista Brasileira de Medicina, v. 63(8), p. 408-415.

Calixto J.B.; Vergnanini, A. 2000 – 2001. Estudos pré-clínicos em roedores e cães e clínicos de fase I - Arquivo Central do Laboratório Aché.

Carvalho Jr., P.M.; Rodrigues, R.F.O.; Sawaya, A.C.H.F.; Marques, M.O.M & Shimizu, M.T. 2004. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* DC. Journal of Ethnopharmacology, v. 95, p. 297-301.

Carvalho, S.S. 2010. Análise fotoacústica da cinética de penetração do fármaco *Cordia verbenacea* DC. (Acheflan) na pele humana (massagem versus fonoforese). Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade Vale do Paraíba.

Chaves, J.S.; Leal, P.C.; Pianowsky, L.; Calixto, J.B. 2008. Pharmacokinetics and Tissue Distribution of the Sesquiterpene  $\alpha$ -humulene in mice. Planta Médica, v. 74, p. 1678-1683.

Costa, J. F. O.; David, J.P.L.; David, J.M.; Giulietti, A.M.; Queiroz, L.P.; Santos, R.R.; Soares, M.B.P. 2008. Immunomodulatory activity of extracts from *Cordia superba* Cham. and *Cordia rufescens* A. DC. (Boraginaceae), plant species native from Brazilian semi-arid. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18(1), p. 11-15.

Enciclopédia Médica citada por Refsio, C. 2005. Revista Brasileira de Medicina, v. 62, p. 40-45.





<http://www.encyclopediamedica.cl/movil/index.php?sec=6&list=1&item=5444>, acesso em 04/01/2012.

Fernandes, E. S.; Passos, G. F.; Medeiros, R.; Cunha, F. M.; Ferreira, J.; Campos, M.M.; Pianowski, L. F.; Calixto, J.B. 2007. Anti-inflammatory effects of compounds  $\alpha$ -humulene and (-)-*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. European Journal of Pharmacology, v. 569, p. 228-236.

Frezza, T.F.; Oliveira, A.S.S.; Simões, L.F.; Rehder, V.L.G.; Allegretti, S.M. 2010. Ação da fração etanólica de *Cordia verbenacea* na sobrevivência de *Schistosoma mansoni*. Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Animal/Parasitologia, UNICAMP, Revista Saúde, v. 4 (Esp.1), p. 124.

Hage-Melim, L.I.S. 2009. Estudo das interações entre fosfolipases A2 e o inibidor vegetal ácido rosmarínico de *Cordia verbenacea* (Boraginaceae) por cocristalização e modelagem molecular. Tese de doutorado em Toxicologia. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Lameira, O.A.; Pinto, J.E.B.P.; Arrigoni-Blank, M.F.; Cardoso, M.G. 1997. Efeito de compostos fenólicos, carvão ativado e do meio físico no desenvolvimento de segmento nodal de *Cordia verbenacea* L. Ciência Rural, Santa Maria, v. 27(2), p. 189-192.

Lorenzi, H. e Matos, F.J.A. 2002. *Plantas Medicinais no Brasil*, 2ª edição, Plantarum, Odessa SP.

Medeiros, R.; Passos, G.F.; Vitor C.E.; Koepf, J.; Mazzuco, T.L.; Pianowski, L.F.; Campos, M.M.; Calixto, J.B. 2007. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. British Journal of Pharmacology, v. 151(5), p. 618-27.

Memento terapêutico. 2002. *Programa de Fitoterapia*, Secretaria Municipal de Saúde RJ, p. 16.

Miller, R.W.; Earle, F.R.; Wolff, I.A.; Barclay, A.S. 1968. Search for new seed oils. XV. Oils of Boraginaceae. Lipids, v. 3(1), p. 43-45.

Oliveira, A.A.M.; Abdalla, D.S.P.; Sertié, J.A.A. 1998. Hematological evaluation of the ethanol extract of *Cordia verbenacea* leaves. Fitoterapia, v. 65, p. 387-390.

Panizz, S. 1998. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato)*, 3ª. Ed., IBRASA, São Paulo, 280pp.

Passos, G.F.; Fernandes, E.S.; Da Cunha, F.M.; Ferreira, J.; Pianowski, L.F.; Campos, M.M.; Calixto, J.B. 2007. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. Journal of Ethnopharmacology, v. 110(2), p. 323-333.

Rapisarda, A.; Iauk, L.; Ragusa, S. 1997. Micromorphological Study on Leaves of Some *Cordia* (Boraginaceae) species used in traditional medicine. Economic Botany, v. 51(4), p. 385-391.

Refsio, C.; Brandão, D.C.; Brandão, G.C.; Korukian, M.; Garcia, R.J.; Bonfigliori, R.; Nery, C.A.S.; Gamba, R. 2005. Avaliação clínica da eficácia e segurança do uso de extrato padronizado da *Cordia verbenacea* em pacientes portadores de tendinite e dor miofascial / Clinical assessment of efficacy and safety from *Cordia verbenacea* standardized extract in tendinitis and chronic myofascial pain patients. Revista Brasileira de Medicina, v. 62(1/2), p. 40-46.

Roldão, E.F.; Witaicenis, A.; Seito, L.N.; Hiruma-Lima, C.A.; Di Stasi, L.C. 2008. Evaluation of the antitumorogenic and analgesic activities of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae). Journal of Ethnopharmacology, v. 119, p. 94-98.

Rogério, A.P.; Andrade, E.L.; Leite, D.F.P.; Figueiredo, C.; Calixto, J.B. 2009. Themed section: mediators and receptors in the resolution of inflammation. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene  $\alpha$ -humulene in experimental allergic inflammation. British Journal of Pharmacology, v. 158, p. 1074-1087.

Queiroz, E.F.; Faro, R.R.A.; Melo, C.A. 2009. A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro. RDF – Revista de Fitoterapia, v. 9(1), p. 31-35.

Santos, R.P.; Nunes, E.P.; Nascimento, R.F.; Santiago, G.M.P.; Menezes, G.H.A.; Silveira, E.R.; Pessoa, O.D.L. 2006. Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the Northeast of Brazil. Journal Brazilian Chemistry Society, v. 17(5), p. 1027-1030.

Seigler, D.S.; Mikolajczak, K.L.; Smith Jr., C.R.; Wolff, I.A. 1970. Structure and Reactions of a cyanogenetic lipid from *Cordia verbenacea* DC. Seed oil. Chemistry and Physics of Lipids, v. 4, p. 147-161.







- Sertié, J.A.A.; Basile, A.C.; Panizza, S.; Matida, A.K.; Zelnik, R. 1988. Pharmacological Assay of *Cordia verbenacea*; Part 1. Anti-Inflammatory Activity and Toxicity of the Crude Extract of the Leaves. *Planta Medica*, v. 54, p. 7-10.
- Sertié, J.A.A.; Basile, A.C.; Panizza, S.; Matida, A.K.; Zelnik, R. 1990. Antiinflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. *Planta Medica*, v. 56(11), p. 36-40.
- Sertié, J.A.A.; Basile, A.C.; Panizza, S.; Oshiro, T.T.; Azzolini, C.P.; Penna, S.C. 1991. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* III: oral and topical anti-inflammatory activity and gastrototoxicity of a crude leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 31, p. 239-247.
- Sertié, J.A.A.; Woisky, R.G.; Wiezel, G.; Rodrigues, M. 2005. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. *Phytomedicine*, v.12(5), p. 338-344.
- Silva Jr., A. A.; Vizzoto, V.J.; Giorgi, E. 1995. *Plantas medicinais, caracterização e cultivo*. Boletim Técnico, 68. Florianópolis, EPAGRI, 71p.
- Souza, G.C.; Haas, A.P.S.; Poser, G.L.; Schapoval, E.E.S.; Elisabetsky, E. 2004. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 90, p. 135-143.
- Souza, M.F.; Nery, P.S.; Manganotti, S.A.; Matos, C.C.; Martins, E.R. 2009. Conteúdo de óleo essencial de *Cordia verbenacea* em diferentes horários de coleta. *Revista Brasileira de Agroecologia*, v. 4(2), p. 2672-2675. Resumos VI CBA e II CLAA.
- Ticli, F.K.; Hage, L.I.; Cambraia, R.S.; Pereira, P.S.; Magro, A.J.; Fontes, M.R.; Stabeli, R.G.; Giglio, J.R.; França, S.C.; Soares, A.M.; Sampaio, S.V. 2005. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): anrserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*, v. 46(3), p. 318-327.
- Vaz, A. P. A.; Scaranari, C.; Batista, L.A.R.; Figueira, G.M.; Sartoratto, A.; Magalhães, P. M. 2006. Biomassa e composição química de genótipos melhorados de espécies medicinais cultivadas em quatro municípios paulistas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v. 41(5), p. 869-872.
- Velde, V.V.; Lavie, D.; Zelnik, R.; Matida, A.K. e Panizza, S. 1982. Cordialin A and B, two new triterpenes from *Cordia verbenacea* DC J., *Chemistry Society, Perkin Trans.*, v. 1, p. 2697-2700.
- Ventrella, M.C.; Marinho, C.R. 2008. Morphology and histochemistry of glandular trichomes of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae) leaves. *Revista Brasileira Botânica*, v. 31(3), p. 457-467.

