

## Monografias

# Varronia curassavica (Cordia verbenacea)

Benjamin Gilbert  
Lúcio Ferreira Alves  
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. Varronia curassavica (Cordia verbenacea). In: *Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 275-291. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0013>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

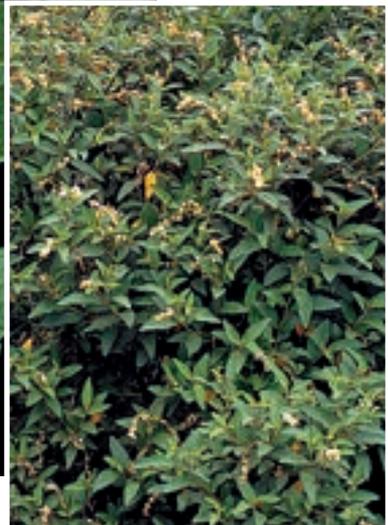
***Varronia curassavica* Jacq. - Erva-baleeira**

Sin.: *Varronia (Cordia) verbenacea* DC

Boraginaceae



*Varronia curassavica*  
Jacq.



**Palavras-chave:** *Varronia curassavica*; *Varronia (Cordia) verbenacea*; *Varronia verbenacea*; erva-baleeira; *Cordia*; anti-inflamatório.

**Keywords:** *Varronia curassavica*; *Varronia (Cordia) verbenacea*; *Varronia verbenacea*; anti-inflammatory.

### **Parte utilizada**

Folha, haste e raiz.

O óleo essencial das folhas é o preferido para produção industrial, como há três partes da planta em uso medicinal tradicional (folhas, hastes e raízes). Qualquer delas pode ser transformada em droga vegetal. Assim, não há uma definição única da droga vegetal.

Souza e colaboradores (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 9h às 12h e por volta das 18h, pois nesses horários obteve-se maior produção de óleo.

### **Sinonímia**

A espécie *Varronia curassavica*, considerada em algumas classificações como sinonímia de *Varronia (Cordia) verbenacea*, possui algumas diferenças morfológicas que suscitam controvérsias (Alonso, 2016; Carvalho, 2010; Lorenzi & Matos, 2008). *Varronia verbenacea* (DC.) Borhidi, *Cordia salicina* DC, *Cordia curassavica* Jacq. (ver a seguir), *Cordia cylindristachya* (Ruiz, Pav.) Roem. Schult. *Lithocardium fresenii* Kuntze, *Lithocardium salicinum* Kuntze, *Lithocardium verbenaceum* Kuntze (Lorenzi & Matos, 2008). Nesta monografia, os sinônimos são usados de preferência conforme os autores originais.

### **Nomes comuns**

Baleeira, erva-baleeira, camarinha, catinga-de-barão, córdia, erva-baleeira, baleeira-cambará, erva-preta, maria-milagrosa, maria-preta, salicínia, catinga-preta, maria-rezadeira, camaroneira-do-brejo (Lorenzi & Matos, 2008), *black sage* (inglês), *orégano cimarrón* (espanhol) (Alonso, 2016).

### **Variedades e espécies correlatas**

Espécies citadas incluem *Cordia superba* Cham. *Cordia rufescens* A.DC, *Cordia sellowiana* Cham e *Cordia myxa* L. (Barroso & Oliveira, 2009; Costa *et al.*, 2008). *Cordia monosperma* Jacq. tem sido utilizada em substituição a *V. verbenacea*, em doenças da bexiga e como anti-inflamatório (Souza *et al.*, 2004).

### **História da utilização tradicional**

Os indígenas utilizavam o extrato bruto das partes aéreas da *Varronia (Cordia)*

*verbenacea* em processo anti-inflamatório por aplicação tópica. Em 1819, erva-baleira foi identificada como *Cordia curassavica*. O gênero *Cordia* é mencionado por Pio Corrêa (1952) por abranger várias espécies com usos medicinais. Existem várias publicações científicas na área de ensaios farmacológicos e toxicológicos para *Varronia (Cordia) verbenacea*, subseqüentemente reclassificada como *Varronia verbenacea* DC. (Basile *et al.*, 1989; Rapisarda, Iauk & Ragusa, 1997; Sertié *et al.*, 1988, 1990, 1991). O desenvolvimento industrial de um anti-inflamatório de uso tópico (Acheflan®) a partir dessa planta, pelo Laboratório Ache, causou um impacto importante no cenário da indústria farmacêutica brasileira (Queiroz, Faro & Melo, 2009).

### ***Distribuição geográfica***

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

A espécie *Varronia (Cordia) verbenacea* é nativa do Brasil, encontrando-se preferencialmente na faixa de 500 a 1000m do litoral, sempre acompanhando as áreas abertas da orla do Atlântico, onde é considerada planta daninha (Lorenzi & Matos, 2008).

### ***Cultivo e propagação***

Os estudos da micropropagação de *Varronia (Cordia) verbenacea* foram conduzidos por Lameira e colaboradores (1997). É propagada usualmente por sementes; os autores opinam que o teor do princípio ativo possa sofrer alterações em razão da variação genética e possivelmente de outros fatores. A produção de culturas de células das folhas para acompanhar o teor de flavonoides nelas é registrada por Lameira e colaboradores (2009).

### ***Descrição botânica***

#### ***Características macroscópicas***

Arbusto muito ramificado, ereto e aromático, com hastes 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 & Matos, 2008). Os frutos, quando maduros, apresentam a coloração vermelha.

#### ***Características microscópicas***

Ventrella e Marinho (2008) desenvolveram um estudo morfológico e histoquímico dos tricomas glandulares das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, reconhecendo

duas classes, globular e reniforme. Os tricomas globulares caracterizam-se pela secreção de um óleo essencial rico em terpenoides, enquanto nos reniformes são encontrados, principalmente, compostos fenólicos, como os flavonoides.

### **Constituintes químicos principais**

Nas análises fitoquímicas foram identificados monoterpênicos, sesquiterpênicos, triterpênicos, flavonoides e ácidos graxos.

#### **Terpenos**

Uma análise das folhas frescas de *V. curassavica* mostrou a presença de 0,23% (v/w) de óleo essencial, apresentando como maiores constituintes  $\alpha$ -pineno (29,7%), *trans*-cariofileno (25%), *alo*-aromadendreno (10%) e  $\alpha$ -humuleno (4,6%). Também foram observados  $\beta$ -felandreno, acetato de citrionelol,  $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -gurjuneno, biciclogermacreno,  $\delta$ -cadineno, espatulenol e epoxicariofileno (Carvalho Jr. *et al.*, 2004). Em outro trabalho, Santos e colaboradores (2006) encontraram no óleo essencial das folhas monoterpênicos (47,3%) e sesquiterpênicos (43,9%), entre os quais ccccc-pineno (20,5%),  $\beta$ -pineno (13,1%), (-)-*trans*-cariofileno (12,4%) e biciclogermacreno (13,8%) como compostos predominantes. Sciarrone e colaboradores (2017), além de  $\alpha$ -pineno (25,32%), acharam  $\alpha$ -santaleno (17,90%) e menores teores de (E)-  $\alpha$ -santalal e (E)- $\alpha$ -bergamotenal em *Varronia (Cordia) verbenacea* cultivada em Minas Gerais.

O  $\alpha$ -humuleno é considerado o constituinte mais importante do óleo da *Varronia (Cordia) verbenacea* e foi designado como principal marcador químico dele (Gomes *et al.*, 2019). Vaz e colaboradores (2006) avaliaram o teor mínimo em 2,3% de  $\alpha$ -humuleno encontrado em *Varronia (Cordia) verbenacea*, planta fresca, em quatro municípios paulistas.

Além do *trans*-cariofileno, foram identificados triterpênicos do grupo damarano, como a cordialina A e B (Velde *et al.*, 1982).

*Trans*-cariofileno como um dos principais constituintes, com aplicações em permeação e liberação de formulações dermatológicas, é um segundo marcador (Gomes *et al.*, 2019).

#### **Flavonoides**

A flavona artemetina foi identificada por Sertié e colaboradores (1990) e por Bayeux e colaboradores (2002) em *Varronia (Cordia) verbenacea*. Outros flavonoides isolados por Lameira e colaboradores (2009) foram descritos como sendo as isoflavonas 7,4'-dihidroxi-5'-carboximetoxi- e 7,4'-dihidroxi-5'-metil-isoflavona.

### ***Fenilpropanoides***

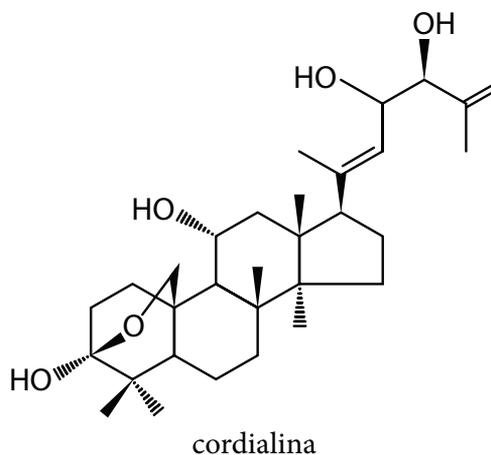
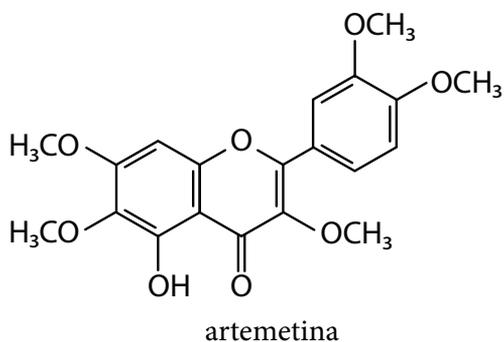
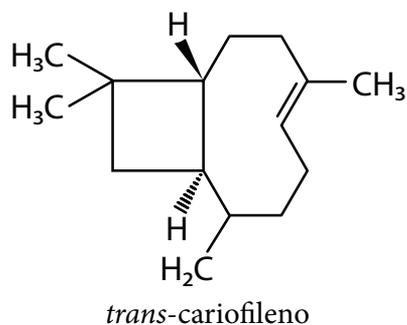
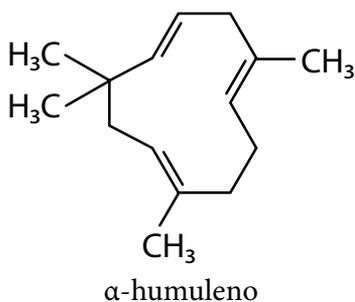
O ácido rosmarínico foi encontrado no extrato hidroalcoólico das folhas da espécie por Hage-Melim (2009). O ácido cafeico se encontra nas sementes (Seigler *et al.*, 1970).

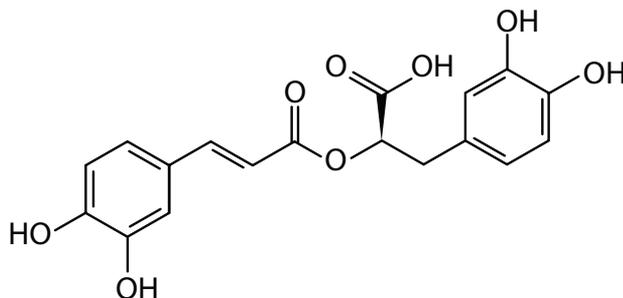
### ***Ácidos e ésteres***

Ácidos graxos, 43% de C-20, relativamente incomuns neste teor, são encontrados no óleo das sementes (Miller *et al.*, 1968; Seigler *et al.*, 1970). Esse óleo contém o ácido gama-linolênico, com valores de 0,63% a 2,54% (Arrebola *et al.*, 2004).

Notável também nesse óleo é a presença de um lipídeo cianogênico, que é um diéster graxo de hidroximetilacroleína-cianidrina, em que as duas hidroxilas são esterificadas com ácidos graxos predominantemente C-20 (Seigler *et al.*, 1970).

### ***Estruturas químicas***





ácido rosmarínico

## Usos medicinais

### Usos tradicionais

A *Varronia curassavica* ou *Varronia (Cordia) verbenacea* é administrada internamente na forma de chá para artrite, reumatismo e problemas de coluna (Silva Jr., Vizzoto & Giorgi, 1995). Lorenzi e Matos (2008) descrevem seu emprego em doenças osteoarticulares (artrite, gota, dores musculares e da coluna).

Diversos autores citam o uso tradicional da planta em prostatite, nevralgia e contusões, como tônico e cicatrizante, inclusive em ferimentos provocados por peixes. Talvez seja este último a origem do nome comum. Akisue e colaboradores (1983) mencionam o chá das folhas como hemostático e no tratamento de tumores.

Lorenzi e Matos (2008) descrevem a utilização tradicional das folhas como anti-inflamatório, analgésico e antiulcerogênico, usos estes apoiados por ensaios clínicos feitos com o creme a partir do óleo essencial (ver a seguir).

### Usos reconhecidos em farmacopeias e documentos oficiais

O Formulário Nacional Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2011) descreve o uso tópico das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea* como anti-inflamatório em forma de infuso, como compressa ou em forma de pomada.

### Usos apoiados em dados clínicos

A utilização tradicional das folhas como anti-inflamatório, analgésico e antiulcerogênico (Lorenzi & Matos, 2008) é apoiada pelos ensaios clínicos feitos com o creme a partir do óleo essencial (ver a seguir).

## ***Farmacologia***

### ***Atividade anti-inflamatória***

Duas maneiras de administração são descritas: tópica e oral.

No modelo do edema de pata em ratos induzido por carragenina, foi administrado via oral o extrato hidroalcoólico a 70% das folhas frescas de *Varronia (Cordia) verbenacea* nas dosagens de 0,59 a 2,98mg/kg, o qual inibiu significativamente o edema. Em ensaios sobre o granuloma induzido, chamuscos de algodão foram utilizados para aplicar dosagens diárias de 1,24mg/kg do extrato liofilizado do primeiro dia de implantação até o sexto dia. O extrato reduziu a formação de granulomas nos animais tratados. Na mesma dose, foi evidenciada a redução substancial da permeabilidade vascular de histamina em comparação com controles (Sertié *et al.*, 1988).

O extrato etanólico das folhas de *C. verbenacea* inibe a secreção de histamina de mastócitos, tanto *in vitro* como em animais tratados com o extrato, o que fornece base não apenas para o efeito anti-inflamatório como também para o efeito antialérgico, que é outra aplicação potencial desse extrato como fitoterápico (Oliveira *et al.*, 2011).

Sertié e colaboradores (1990) supunham que o efeito anti-inflamatório era devido principalmente ao flavonoide artemetina e conduziram extensas investigações com esta flavona em administração oral (Sertié *et al.*, 1991). Tais investigações acabaram indicando que essa flavona é apenas um componente do extrato responsável pela ação anti-inflamatória. Bayeux e colaboradores (2002) também demonstraram que o enriquecimento do teor de artemetina no extrato diminuía a atividade anti-inflamatória. Ticli e colaboradores (2005) então demonstraram a ação anti-inflamatória do fenilpropanoide, ácido rosmarínico e, mais tarde, a importância do óleo essencial e especialmente dos seus componentes sesquiterpênicos, *trans*-cariofileno e alfa-humuleno. Os trabalhos subsequentes concentraram atenção nestes sesquiterpenos (Fernandes *et al.*, 2007; Medeiros *et al.*, 2007; Passos *et al.*, 2007).

Um grupo de pesquisadores de Santa Catarina mostrou que o tratamento 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; em camundongos, inibiu a atividade da mieloperoxidase, da bradicinina e da substância P, um neuropeptídeo associado com estresse psicológico. Ele também inibia os efeitos inflamatórios de histamina, do fator de ativação plaquetário (PAF), do edema causado pelo veneno de *Apis mellifera* e de pleurisia induzida por ovalbumina. O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) era reduzido significativamente sem afetar a formação da interleucina (IL-1b). O efeito anti-inflamatório do óleo essencial, no entanto, não tinha relação com a síntese de PGE<sub>2</sub>, induzida por carragenina, nem, *in vitro*, com a atividade das

ciclooxigenases COX-1 e COX-2; assim, se distingue da ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (Passos *et al.*, 2007). Os estudos com os componentes do óleo essencial demonstraram que a ação anti-inflamatória se devia aos dois sesquiterpenos:  $\alpha$ -humuleno e *trans*-cariofileno – o primeiro, à dose de 50mg/kg via oral, reduzia IL1 $\alpha$  e TNF $\alpha$ ; o segundo, na mesma dose, somente TNF $\alpha$ . Em conjunto, se comparavam à dexametasona (0,5mg/kg subcutânea) usada como controle (Fernandes *et al.*, 2007). Estendendo os estudos desses dois sesquiterpenos na inflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em pata de rato, foram observadas a redução da migração de neutrófilos e a ativação de NF- $\kappa$ B. Entretanto, somente  $\alpha$ -humuleno reduzia efetivamente o edema na pata e os fatores IL1 $\beta$  e TNF $\alpha$ , como dito, reduzindo também o aumento da expressão de receptores B1 induzidos por LPS. Nenhum dos dois interferiam na ativação das quinases das classes proteína mitógeno ativada (MAP), extracelular ativada (ERK), p38, e Jun N-terminal – JNK (Medeiros *et al.*, 2007).

Estendendo ainda esses estudos dos sesquiterpenos à atividade anti-inflamatória em alergias respiratórias, induzida em camundongos BALB-C por ovalbumina (em dia 01), foi demonstrado que  $\alpha$ -humuleno, mas não *trans*-cariofileno, na dosagem de 50mg/kg, via oral, em dias 18 a 22, exerceu um efeito anti-inflamatório marcado nas vias respiratórias, reduzindo o recrutamento de eosinófilos no fluido broncoalveolar. Também alfa-humuleno, ao nível de 1 micro mol. L-1, *in vitro*, inibiu a produção de IL-5 em células dos linfonodos mediastinos (Rogerio *et al.*, 2009).

A eficácia da administração tópica foi demonstrada por Sertié e colaboradores (2005), que verificaram que o efeito do extrato 20% etanólico a 0,09mg/orelha sobre edema induzido por óleo de cróton (*Croton tiglium*) em orelha de camundongos superou aquele do controle naproxeno, um inibidor de ciclo-oxigenase. Em um modelo de periodontite em ratos, a aplicação tópica do óleo obtido por hidrodestilação de folhas frescas de *Varronia (Cordia) verbenacea* apresentou eficácia na reabsorção óssea alveolar. Na opinião dos autores, isso deveu-se em parte à inibição dos patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis* e, em parte, ao estímulo do sistema anti-inflamatório pela redução de IL1 $\alpha$  e aumento de IL10 (Pimentel *et al.*, 2012).

Outras observações da inibição de edema de pata com o extrato hidroalcoólico tópico em ratos confirmaram esses resultados.

### **Atividade antiulcerogênica**

Sertié e colaboradores (1991) mostraram que o extrato etanólico 70% das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, liofilizado, administrado 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 preparado com folhas secas e livre de gorduras, um processamento que deve minimizar os sesquiterpenos alfa-humuleno e *trans*-cariofileno, à dose oral de 125mg/kg, resultava em 78% na redução de lesões induzidas por etanol e etanol-ácido clorídrico no estômago de camundongos (efeitos tóxicos só foram observados a 4000mg/kg). Os autores atribuem o efeito como possivelmente associado à ação antioxidante do extrato.

#### ***Atividade antioxidante***

A atividade antioxidante medida pelo ensaio em 2,2-difenil-picrilhidrazila (DPPH), pelo extrato das folhas com acetato de etila, foi relacionada às altas concentrações de substâncias fenólicas como flavonoides com múltiplas hidroxilas livres (Santi *et al.*, 2014).

#### ***Atividade analgésica***

Sertié e colaboradores (2005), em um ensaio para medir a atividade analgésica do extrato etanólico a 70% das folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, liofilizado, trataram ratos nas dosagens de 1,24 ou 2,48mg/kg, via oral. Um discreto efeito analgésico foi observado com a dose de 2,48mg/kg. Já Roldão e colaboradores (2008) não acharam efeitos analgésicos significantes em ensaios com camundongos.

#### ***Atividade antiofídica***

Seguindo um uso tradicional de *Varronia (Cordia) verbenacea* contra veneno de cobra, foi examinado o efeito do extrato hidroalcoólico das folhas contra o veneno de jararacuçu (*Bothrops jararacussu*). O extrato inibiu a ação hemorrágica do veneno bruto. O ácido rosmarínico, isolado do extrato metanólico das folhas, também inibiu a hemorragia, assim como a citotoxicidade e a miotoxicidade de um componente fosfolipásico do veneno (BthTX-I) e, em menor grau, de outro componente, a fosfolipase (BthTX-II), mas não teve ação sobre o efeito edematogênico dessas fosfolipases. As simulações da interação de ácido rosmarínico com as fosfolipases mostraram o encaixe da molécula do ácido nessas enzimas (Hage-Melim, 2009; Ticli *et al.*, 2005).

#### ***Atividade antimicrobiana e antibacteriana***

Carvalho Jr. e colaboradores (2004) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de partes aéreas e folhas da *Varronia (Cordia) verbenacea* diante de bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas, pelo método de difusão em ágar. Os resultados mostraram 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*, 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. Resultados semelhantes foram obtidos por Rodrigues e colaboradores (2012) empregando o óleo essencial das folhas analiticamente definido. Ainda acharam atividade contra a Gram-negativa *Escherichia coli* 27 multirresistente. As concentrações inibitórias (MIC) do óleo essencial variavam de 64 microg/ml, incluindo nesse nível *E. coli*, a 1024 microg/ml (*Pseudomonas aeruginosa*). Quando o óleo essencial foi associado aos antibióticos aminoglicosídeos, como amikacina, neomicina e gentamicina, havia um efeito sinérgico sugerindo o seu uso como coadjuvante em terapia antibiótica contra patógenos bacterianos do trato respiratório. Esse efeito sinérgico também foi observado com o extrato metanólico de *Varronia (Cordia) verbenacea* e de uma sua fração, contendo flavonoides e outras substâncias fenólicas. Não tendo atividade inibitória própria clinicamente significativa contra os microrganismos, ele potenciava a atividade de antibióticos aminoglicosídeos (Matias *et al.*, 2013, 2016).

### **Atividade esquistossomícida**

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

### **Farmacocinética**

Uma vez que a atividade anti-inflamatória de *Varronia (Cordia) verbenacea* foi associada principalmente com alfa-humuleno, Chaves e colaboradores (2008) realizaram um estudo quantitativo, avaliando a velocidade de absorção e excreção após administração oral, endovenosa e tópica em camundongos. A absorção do alfa-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 (0,5% de óleo essencial) ou o *spray* também resultou em rápida absorção. Após 2h, a redução da concentração de alfa-humuleno é significativa, sendo em grande parte oxidado a vários epóxidos. A biodisponibilidade por via oral é de 18%.

## ***Toxicologia***

### ***Ensaios in vivo***

No curso dos vários trabalhos sobre a farmacologia de *Varronia (Cordia) verbenacea* em animais de laboratório, não foram observados níveis significantes de toxicidade aguda nos extratos ou nas substâncias isoladas, nem por via oral nem por via tópica (Basile *et al.*, 1989; Bayeux *et al.*, 2002; Carvalho Jr. *et al.*, 2004; Oliveira, Abdalla & Sertié, 1998; Passos *et al.*, 2007; Roldão *et al.*, 2008; Sertié *et al.*, 1988, 1990, 1991, 2005). Sertié e colaboradores (2005) mostraram que o extrato hidroalcoólico liofilizado das folhas, ao nível de 7,44mg/kg, administrado por via oral a ratos fêmeas ou machos antes do acasalamento ou nas fêmeas durante a gravidez, não afetou o ciclo das fêmeas nem o desenvolvimento normal dos fetos, quanto a estrutura óssea, maturação sexual ou fertilidade deles.

Nos estudos de fase I (Calixto & Vergnanini, 2000-2001 *apud* Brandão *et al.*, 2006), foi comprovado que as concentrações de 0,5% até 2,5% do óleo essencial de folhas de *Varronia (Cordia) verbenacea*, por aplicação tópica, era segura e não apresentava qualquer reação alérgica ou irritativa nos voluntários sadios que participaram do estudo.

### ***Ensaios clínicos***

Os estudos clínicos de fase II e fase III (Refsio *et al.*, 2005) demonstraram ação anti-inflamatória e excelente tolerabilidade da *Varronia (Cordia) verbenacea* na forma de creme, contendo 0,5% de óleo essencial padronizado em 2,3-2,9% de alfa-humuleno, conforme citação na Enciclopédia Médica (Refsio *et al.*, 2005).

Nos estudos de fase II avaliando o uso da *Varronia (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 *Varronia (Cordia) verbenacea* 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 *Varronia (Cordia) verbenacea* foi eficaz no tratamento de tendinite e dor miofascial, quando aplicado no local da lesão a cada oito horas. A avaliação comparativa do creme de *Varronia (Cordia) verbenacea* (0,5%) com diclofenaco dietilamônio (1%), na forma de emulgel, demonstrou que *Varronia* apresentava eficácia semelhante à do diclofenaco no tratamento das afecções musculoesqueléticas em que foram presentes processos inflamatórios, sem a incidência significativa de efeitos adversos (Refsio *et al.*, 2005).

Foi realizado um 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 dois grupos com 55 e 59 pacientes, recebendo respectivamente o creme de *Varronia* e diclofenaco-dietilamônio (emulgel). A eficácia do tratamento com o creme de *Varronia* (*Cordia verbenacea* (0,5%) em traumas foi demonstrada, pois 72,7% dos pacientes apresentaram uma melhora acentuada após os dez 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 sua eficácia, porém, em menor proporção quando comparado a *Varronia* (*Cordia verbenacea* (0,5%), sendo que em 62,7% dos casos a melhora foi acentuada, em 18,6% a melhora foi moderada, em 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 aqui citado (Sertié *et al.*, 1988, 1990, 1991, 2005).

### ***Precauções***

#### ***Gerais***

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

#### ***Carcinogênese e mutagênese***

Não foram encontrados relatos de efeitos carcinogênicos ou mutagênicos. O ácido rosmarínico presente nos extratos de *Varronia* (*Cordia verbenacea*) é um inibidor de fosfolipase (PLA2), considerado como um potencial indutor de câncer (Yarla *et al.*, 2015).

#### ***Efeitos sobre a fertilidade***

Conforme descrito, 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***

Em aplicações para o alívio de reumatismo, artrite reumatoide, gota, dores musculares

e da coluna, prostatite, nevralgia 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, uma a três vezes ao dia.

**Tintura:** para aplicação tópica, Panizza (1998) recomenda três colheres de folhas em uma xícara de álcool, em maceração durante cinco dias. Depois de coada, a tintura é aplicada de quatro em quatro horas no local afetado. O uso interno da tintura é indicado para adultos na dose de 10ml, três vezes ao dia, diluída em 1/2 copo d'água. Para crianças, 5ml, três vezes ao dia, diluído em 1/2 copo d'água (Panizza, 1998; Rio de Janeiro, 2002).

Também pode ser usada na forma de compressa, empregando folhas previamente aquecidas por exposição a vapor d'água em pano e aplicada durante a noite (Panizza, 1998).

O Formulário (Anvisa, 2011) descreve uma pomada feita com 10ml da tintura, com álcool a 70% e uma base de lanolina e vaselina. Pelos dados clínicos citados, essa pomada precisaria ter um teor de alfa-humuleno entre 2,3% e 2,9%.

### **Regulamentações**

Essa espécie está na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus), na resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010, e no Formulário Nacional da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário de Fitoterápicos, Farmacopeia Brasileira*. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.

AKISUE, M. K. *et al.* Caracterização farmacognóstica da droga e da tintura de *Varronia (Cordia) verbenacea* Al. DC Boraginaceae. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 5: 69-82, 1983.

ALONSO, J. R. *Erva baleira*, em *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

ARREBOLA, M. R. B. *et al.* Estudo dos componentes lipídicos das sementes de três espécies do gênero *Cordia* (Boraginaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14(1): 57-65, 2004.

BARROSO, I. C. E. & OLIVEIRA, F. Caracterização farmacognóstica dos frutos de *Cordia sellowiana* Cham. e de *Cordia myxa* L. (Boraginaceae Jussieu). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19(2A): 458-470, 2009.

BASILE, A. C. *et al.* Topical anti-inflammatory activity and toxicity of *Varronia (Cordia) verbenacea*. *Fitoterapia*, 60: 260-263, 1989.

BAYEUX, M. C. *et al.* Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 1.229-1.232, 2002.

BRANDÃO, D. C. *et al.* Estudo fase III, duplo-cego, aleatório, comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da *Varronia (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*, 63(8): 408-415, 2006.

CARVALHO JR., P. M. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: 297-301, 2004.

CARVALHO, S. S. *Análise fotoacústica da cinética de penetração do fármaco Cordia verbenácea DC. (Acheflan) na pele humana (massagem versus fonoforese)*, 2010. Dissertação de Mestrado, São José dos Campos: Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Vale do Paraíba.

CHAVES, J. S. *et al.* Pharmacokinetics and Tissue Distribution of the sesquiterpene  $\alpha$ -humulene in mice. *Planta Medica*, 74: 1.678-1.683, 2008.

COSTA, J. F. O. *et al.* 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*, 18(1): 11-15, 2008.

FERNANDES, E. S. *et al.* Anti-inflammatory effects of compounds  $\alpha$ -humulene and (-) -*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea*. *European Journal of Pharmacology*, 569: 228-236, 2007.

FREZZA, T. F. *et al.* Ação da fração etanólica de *Cordia verbenácea* na sobrevida de *Schistosoma mansoni*. *Revista Saúde*, 4(esp.1): 124, 2010.

GOMES, M. V. S. *et al.* Development and validation of a quantification method for  $\alpha$ -humulene and *trans*-caryophyllene in *Varronia (Cordia) verbenacea* by high performance liquid chromatography. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29: 182-190, 2019.

HAGE-MELIM, L. I. S. *Estudo das Interações entre Fosfolipases A2 e o Inibidor Vegetal Ácido Rosmarínico de Cordia verbenacea (Boraginaceae) por cocristalização e Modelagem Molecular*, 2009. Tese de Doutorado Ribeirão Preto, São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

LAMEIRA, O. A. *et al.* Efeito de compostos fenólicos, carvão ativado e do meio físico no desenvolvimento de segmento nodal de *Cordia verbenacea* L. *Ciência Rural*, 27(2): 189-192, 1997.

LAMEIRA, O. A. *et al.* Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonoides em *Cordia verbenacea* DC. *Revista Brasileira Plantas Medicinais*, 11(1): 7-11, 2009.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. A. *Plantas Medicinais no Brasil*. 2. ed. Nova Odessa: Plantarum, 2008.

MATIAS, E. F. F. *et al.* Biological activities and chemical characterization of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC: as tool to validate the ethnobiological usage. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, 2013.

MATIAS, E. F. F. *et al.* Potentiation of antibiotic activity of aminoglycosides by natural products from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. *Microbial Pathogenesis*, 95: 111-116, 2016.

MEDEIROS, R. *et al.* Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Varronia (Cordia) verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *British Journal of Pharmacology*, 151(5): 618-627, 2007.

MILLER, R. W. *et al.* Search for new seed oils. XV. Oils of Boraginaceae. *Lipids*, 3(1): 43-45, 1968.

OLIVEIRA, A. A. M.; ABDALLA, D. S. P. & SERTIÉ, J. A. A. Hematological evaluation of the ethanol extract of *Varronia (Cordia) verbenacea* leaves. *Fitoterapia*, 65: 387-390, 1998.

OLIVEIRA, D. M. C. *et al.* *Varronia (Cordia) verbenacea* and secretion of mast cells in different animal species. *Journal Ethnopharmacology*, 135: 463-468, 2011.

PANIZZA, S. *Plantas que Curam (Cheiro de Mato)*. 3. ed. São Paulo: Ibrasa, 1998.

PASSOS, G. F. *et al.* Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Varronia (Cordia) verbenacea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(2): 323-333, 2007.

PIMENTEL, S. P. *et al.* Protective effect of topical *Varronia (Cordia) verbenacea* in a rat periodontitis model: immune-inflammatory, antibacterial and morphometric assays. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 12(224), 2012.

PIO CORREA, M. *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e Exóticas Cultivadas*. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura IBDF, 1952.

QUEIROZ, E. F.; FARO, R. R. A. & MELO, C. A. A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro. *Revista de Fitoterapia*, 9(1): 31-35, 2009.

RAPISARDA, A.; IAUK, L. & RAGUSA, S. Micromorphological study on leaves of some *Cordia* (Boraginaceae) species used in traditional medicine. *Economic Botany*, 51(4): 385-391, 1997.

REFSIO, C. *et al.* 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* standartized extract in tendinitis and chronicl miofacial pain patients. *Revista Brasileira de Medicina*, 62(1/2): 40-46, 2005.

RIO DE JANEIRO. Secretaria Municipal de Saúde. Programa de Fitoterapia. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde, 2002.

RODRIGUES, F. F. G. *et al.* Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of essential oil from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC leaves. *Pharmacognosy Research*, 4(3): 161-165, 2012.

ROGERIO, A. P. *et al.* Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene  $\alpha$ -humuleno in experimental airways allergic inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 158: 1.074-1.087, 2009.

ROLDÃO, E. F. *et al.* Evaluation of the antiulcerogenic and analgesic activities of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. (Boraginaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 119: 94-98, 2008.

SANTI, M. M. *et al.* Determinação do perfil fitoquímico de extrato com atividade antioxidante da espécie medicinal *Varronia (Cordia) verbenacea* DC por HPLC-DAD. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 16: 256-261, 2014.

SANTOS, R. P. *et al.* Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the northeast of Brazil. *Journal Brazilian Chemistry Society*, 17(5): 1027-1030, 2006.

SCIARRONE, D. *et al.* Quali-quantitative characterization of the volatile constituents in *Varronia (Cordia) verbenacea* D.C. essential oil exploiting advanced chromatographic approaches and nuclear magnetic resonance analysis. *Journal of Chromatography A*, 1.524: 246-253, 2017.

SEIGLER, D. S. *et al.* Structure and reactions of a cyanogenetic lipid from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. seed oil. *Chemistry and Physics of Lipids*, 4: 147-161, 1970.

SERTIÉ, J. A. A. *et al.* Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea*; Part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. *Planta Medica*, 54: 7-10, 1988.

SERTIÉ, J. A. A. *et al.* Antiinflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin. *Planta Medica*, 56(11): 36-40, 1990.

SERTIÉ, J. A. A. *et al.* Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea* III: oral and topical anti-inflammatory activity and gastrotoxicity of a crude leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 31: 239-247, 1991.

SERTIÉ, J. A. A. *et al.* Pharmacological assay of *Varronia (Cordia) verbenacea* via oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. *Phytomedicine*, 12(5): 338-344, 2005.

SILVA JR., A. A.; VIZZOTO, V. J. & GIORGI, E. *Plantas Medicinais, Caracterização e Cultivo*. Boletim Técnico, 68, Florianópolis: Epagri, 1995.

SOUZA, G. C. *et al.* Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 90: 135-143, 2004.

SOUZA, M. F. *et al.* Conteúdo de óleo essencial de *Varronia (Cordia) verbenácea* em diferentes horários de coleta. *Revista Brasileira de Agroecologia*, 4(2): 2.672-2.675, 2009.

SURENDRAN, S. *et al.* Myrcene - What are the potential health benefits of this flavouring and aroma agent? *Frontiers in Nutrition*, 8, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.699666>>. Acesso em: jul. 2022.

TICLI, F. K. *et al.* Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Varronia (Cordia) verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*, 46(3): 318-327, 2005.

VAZ, A. P. A. *et al.* Biomassa e composição química de genótipos melhorados de espécies medicinais cultivadas em quatro municípios paulistas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 41(5): 869-872, 2006.

VEIGA JR., V. F. *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne: a comparative study. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2): 248-254, 2007.

VELDE, V. V. *et al.* Cordialin A and B, two new triterpenes from *Varronia (Cordia) verbenacea* DC J. *Chemistry Society, Perkin Transactions 1*, 1: 2.697-2.700, 1982.

VENTRELLA, M. C. & MARINHO, C. R. Morphology and histochemistry of glandular trichomes of *Varronia (Cordia) verbenacea* DC. (Boraginaceae) leaves. *Revista Brasileira Botânica*, 31(3): 457-467, 2008.

YARLA, N. S. *et al.* Phospholipase A2: a potential therapeutic target in inflammation and cancer (*in silico*, *in vitro*, *in vivo* and clinical approach). *Journal of Cancer Science TherQuassiaapy*, 7: 249-252, 2015.



---

*Formato:* 18,2 x 23 cm  
*Tipologia:* Minion Pro e Optima LT STD  
*Papel:* LD Couche Fosco 150 g/m<sup>2</sup> (miolo)  
Papel LD Cartão 250 g/m<sup>2</sup> (capa)  
Impressão e acabamento: psi7 - Printing Solutions & Internet 7 S.A.  
Rio de Janeiro, dezembro de 2022



Este segundo volume de *Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas* apresenta o resultado de um trabalho primoroso, criterioso e de elevado padrão científico internacional realizado pelo professor **Benjamin Gilbert** e sua equipe, o **Lúcio Ferreira Alves** e a pesquisadora **Rita de Fátima Favoreto**.

Esta coleção nos brinda com mais 11 monografias completas de espécies medicinais que ainda não constam nas publicações da *Farmacopeia Brasileira*. Representa, portanto, uma grande contribuição não apenas para o arcabouço regulatório, mas principalmente para o desenvolvimento de novos fitoterápicos no Brasil.

*Glauco de Kruse Villas Boas*

Coordenador do Centro de Inovação  
em Biodiversidade e Saúde  
Farmanguinhos, Fiocruz

ISBN ABIFISA



ISBN EDITORA FIOCRUZ

