

REVISÃO

Uso popular e ações farmacológicas de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae): revisão dos trabalhos publicados de 1970 a 2003

COSTA, M.C.C.D.

Departamento de Biologia, Universidade Católica de Pernambuco, Rua do Príncipe, 526, Boa Vista, Recife, PE, Brasil. CEP 50.050-900 Tel.: (081) 3216-4181; E-mail address: mcarmoc@hotmail.com

RESUMO: Embora seja principalmente utilizado pela população para distúrbios gástricos, um grande número de ações farmacológicas já foram testadas e comprovadas para *Plectranthus barbatus* Andr., envolvendo compostos isolados de suas folhas, caule e raízes. Entre os aspectos farmacológicos estudados e comprovados destacam-se: ação hipotensiva, inotrópica positiva, cardiovascular, bronco-dilatadora, ativação da adenílato ciclase, inibição da agregação de plaquetas (antimetastase), antitumoral, antinociceptivo e antiinflamatório. Visando contribuir para um maior conhecimento da espécie apresentamos uma revisão das principais publicações envolvendo estudos químico e farmacológico publicados no período de 1970 a 2003.

Palavras-chave: *Plectranthus barbatus*, plantas medicinais, farmacologia

ABSTRACT: Popular use and pharmacological actions of *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae): revision of the works published from 1970 to 2003. Despite the main use of *Plectranthus barbatus* Andr by the population for gastric disturbances, a great number of pharmacological actions were already tested and proved for this species; such actions involve compounds segregated from their leaves, stems, and roots. Among the pharmacological actions studied and proved, we highlight the followings: hypotensive and positive inotropic actions, cardiovascular action, bronchodilator activity, stimulatory action of adenylate cyclases, inhibition of platelet aggregation (antimetastasis), antitumoral, anti-nociceptive and anti-inflammatory activities. Aiming to contribute for the enrichment of the knowledge regarding this species, a revision of the main publications involving chemical and pharmacological studies published in the period from 1970 to 2003 is presented.

Key words: *Plectranthus barbatus*, medicinal plants, pharmacology

INTRODUÇÃO

O *Plectranthus barbatus* Andr. (*Coleus barbatus* Benth; *Coleus forskohlii* Briq.), provavelmente originário da África, é amplamente cultivado em todo o Brasil e utilizado como planta medicinal, com propriedades analgésica e anti-dispéptica (Carriconde et al., 1996).

Trata-se de um arbusto aromático perene, de ramos eretos e sub-lenhosos, que atinge de 1,0 a 1,5m de altura. As folhas são ovado-oblongas, pilosas e grossas com bordos denteados. As flores de coloração azulada crescem em racemos (espigas) que surgem na estação chuvosa. Vulgarmente é conhecido como boldo nacional, boldo do Brasil, malva santa, sete-dores e tapete-de-Oxalá. Muito semelhante ao hortelã da folha grande (*P.*

amboinicus), pode ser facilmente confundido por leigos. Embora sendo espécies pertencentes ao mesmo gênero, *P. barbatus* e *P. amboinicus*, exibem propriedades químicas e farmacológicas distintas (Albuquerque, 2000).

Carriconde et al. (1996) relata que *P. barbatus* constitui uma das plantas mais citadas em levantamentos etnobotânicos de plantas medicinais do Brasil, para a qual muitos estudos visando detectar ações farmacológicas foram desenvolvidos. Todavia faltam informações sobre riscos à saúde, decorrentes do uso prolongado de doses repetidas de preparados à base dessa espécie.

Entre os estudos químicos, merecem destaque aqueles realizados por Zelnik et al. (1977), que estudaram a composição química das folhas de

P. barbatus e estabeleceram a estrutura química de três diterpenos isolados: o barbatusin, presente em maior quantidade, com fórmula molecular $C_{24}H_{30}O_8$, o 3 β -hydroxy-3-deoxybarbatusin com fórmula molecular $C_{24}H_{32}O_8$ e o ciclobutatusin, em menor quantidade, com fórmula $C_{22}H_{28}O_5$.

Tandon et al. (1977) isolaram das raízes de *P. barbatus* um composto ao qual chamaram de *coleonol*. Referiram tratar-se de um diterpeno com atividades espasmolítica e hipotensiva, com fórmula $C_{22}H_{34}O_7$, cuja atividade biológica foi encontrada na fração solúvel benzeno.

Bhat et al. (1977) isolaram, também, das raízes de *P. barbatus* cinco diterpenos, três dos quais com propriedades cardioativa e hipotensiva. Os maiores constituintes isolados do extrato metanólico das raízes foram identificados como 7 α -acetoxi-8,13-epoxi-6 α -hidroxi labd-14-en-11-one, com fórmula molecular $C_{22}H_{34}O_5$ e 1 α , 9 α -dihidroxi derivativo, idêntico ao *coleonol* de fórmula $C_{22}H_{34}O_7$, já isolado anteriormente por Tandon et al. (1977).

Lindner et al. (1978) definiram a estrutura química e a atividade farmacológica do *forskolin*, isolado anteriormente por Bhat et al. (1977), com fórmula molecular $C_{22}H_{34}O_7$. Posteriormente, o *forskolin* foi definido por Dubey et al. (1981), como um diastereoisômero do *coleonol*.

Tandon et al. (1979) fizeram análises cromatográficas de extratos de exemplares de *P. barbatus* coletados no Brasil, África e Índia. Os resultados indicaram que as plantas produzem diferentes compostos, conforme sua procedência, levantando a questão se essas diferenças eram genéticas ou determinadas pelo clima. Se fossem genéticas, então mais investigações deveriam ser feitas para determinar se as variações são intraespecíficas ou se mais de uma espécie estaria envolvida. Resolver essa questão foi considerado pelos autores como sendo da maior importância para decidir se o cultivo de *P. barbatus*, para produção de *forskolin*, poderia ser realizado em outras áreas, que não a Índia.

Bhat et al. (1983) referiram que o composto 7 α -acetoxi-8,13-epoxi- 1 α , 6 α , 9 α -hidroxi labd-14-en-11-one, isolado das raízes de *P. barbatus* e denominado *forskolin*, foi o principal princípio ativo com ação hipotensiva em animais de laboratório e que quatro outros compostos análogos do *forskolin*, também presentes nas raízes, foram isolados. Quarenta e nove derivados semissintéticos foram elaborados, incorporando-se alterações estruturais nas posições 1-, 6-, 7-, 9-, 11-, 14/15 e tiveram suas propriedades inotrópica e hipotensiva comparadas.

No mesmo ano, Kelecom (1983) promoveu a elucidação da estrutura química, a configuração absoluta e a síntese parcial do barbatusol isolado do extrato bruto diclorometano da casca e da parte

interna do caule de *P. barbatus*, coletado no Rio de Janeiro. Do extrato foram isolados além do barbatusol, o ferruginol. O barbatusol foi considerado como um novo diterpeno bioativo com um esqueleto abietano com fórmula empírica $C_{20}H_{28}O_2$. O autor refere que vários diterpenos abietanos têm sido isolado das folhas de plantas crescendo no Brasil, enquanto folhas de plantas do Quênia apresentaram rearranjos abietanos altamente insaturados. Raízes de *P. barbatus* da Índia forneceram diterpenos labdanos polihidroxiados, dois dos quais, *forskolin* e *coleonol*, com potente atividade antihipertensiva.

Kelecom et al. (1987) isolaram e determinaram a estrutura de dois componentes menores presentes no extrato do caule de *P. barbatus*. Ambos os componentes já haviam sido relatados pelo autor em 1983 e em 1985, como sendo o carioical, preservando o grupo metil. Após purificação por acetilação e cromatografia de coluna em sílica gel, os dois compostos puderam ser identificados. O primeiro deles exibiu a fórmula $C_{24}H_{32}O_6$ e o segundo a fórmula $C_{24}H_{30}O_6$.

Valdés et al. (1987) consideraram o *forskolin* e *coleonol* como um mesmo composto, presente apenas nas raízes de *P. barbatus*. Referem, entretanto, que inicialmente, estruturas químicas diferentes foram propostas para esses compostos e que a diferença restringia-se apenas a configuração do grupo acetato (-OAc) do carbono 7, que no *forskolin* seria α acima, enquanto no *coleonol* seria α abaixo. Todavia o grupo de pesquisadores que isolou o *forskolin*, percebeu que ambos os compostos eram o mesmo (Bhat et al., 1977), e estudos farmacológicos posteriores (Valdés et al., 1987) indicaram que *coleonol* e *forskolin* têm propriedades idênticas. Ambos os compostos têm a mesma estrutura, sendo correta aquela proposta para o *forskolin*. Assim, embora o nome *coleonol* tenha precedido o nome *forskolin*, está ligado a uma estrutura química errada.

No mesmo ano, Valdés et al. (1987) isolaram o *forskolin* de *C. forskohlii* e determinaram sua configuração absoluta. Além disso promoveram estudos fitoquímicos de 12 espécies de *Plectranthus*, não encontrando nenhuma outra fonte de *forskolin* nessas espécies. A despeito das considerações feitas por Tandon et al. (1979), sobre os diferentes compostos obtidos de representantes da espécie cultivados em diferentes países, referem que plantas cultivadas em Michigan a partir de sementes coletadas na Índia, produziram boas quantidades de *forskolin* excedendo os registros prévios feitos por Bhat et al. (1977) e por Tandon et al. (1977). Admitem que o alto rendimento do *forskolin* pode ser atribuído ao uso de plantas jovens, com menos de um ano, ao cuidado com a coleção e à preservação dos tubérculos.

Roy et al. (1993) isolaram dois componentes presentes em menores quantidades que o *coleonol*

nas raízes de *C. forskohlii* (1kg) extraídas com 1,2-dicloroetano (3x3l). Os componentes tiveram a estrutura química elucidada correspondendo ao 1,9-dideoxy coleonol e ao 1-acetoxy coleonol, com fórmulas moleculares $C_{22}H_{34}O_5$ e $C_{22}H_{34}O_6$, respectivamente. O primeiro dos componentes relatados neste trabalho, já havia sido isolado anteriormente por Bhat et al. (1977) das raízes de *C. forskohlii*.

Chalchat et al. (1996) estudaram a composição química de *P. barbatus* e *Plectranthus sylvestres*. Referem que vários terpenos labdados têm sido isolados de exemplares *P. barbatus* cultivados no Brasil e que 25 constituintes foram identificados na análise de um óleo brasileiro. Em quatro grupos de óleos essenciais obtidos com baixo rendimento (0,05%) foram detectados 91 componentes: os principais foram fencil acetato, á- copaeno, aromadendreno, borneol, ã- cadineno, trans-cariofileno, ledol, T- cadinol e torreiol.

Baeta et al. (1997) estudaram a variação sazonal de componentes químicos em algumas plantas medicinais da família *Lamiaceae* tais como: basil (*Ocimum americanum* L.), rosmário (*Rosmarinus officinalis* L.), hortelã (*Mentha villosa* L.) e falso boldo (*P. barbatus*). As plantas foram coletadas em três diferentes períodos do ano e análises fitoquímicas foram realizadas para alcalóides, taninos, compostos aromáticos e fenólicos.

Muhayimana et al. (1998) estudaram a composição química dos óleos essenciais de algumas plantas medicinais de Ruanda pertencentes à família *Lamiaceae*, entre elas *P. barbatus*. O óleo mostrou conter á- fencil acetato (0,7 - 10%), á- copaeno (3,9 - 7,7%), aromadendreno (8,2 - 23,6%), borneol (3,0 - 23,9%), ã- 2- cadineno (1,9 - 4,3%), óxido cariofileno (1,9 - 44,0%), T- cadinol (0,5 - 4,1%), hidrato calameneno e hidroxicalameneno (0,8 - 7,5% e 2,3 - 7,3%), respectivamente.

Kerntope (1998) realizou estudos químicos de *P. barbatus* e relatou que o estudo cromatográfico dos extratos hexânico e etanólico das folhas forneceu um diterpeno, do tipo abietano, identificado como barbatusina. O fracionamento cromatográfico do extrato hexânico da raiz, levou ao isolamento de uma mistura de dois fitoesteróis, o estigmasterol e o b-sitosterol. Do extrato hexânico da raiz, obteve-se uma mistura de dois diterpenos, identificados como ferruginol (tipo abietano) e óxido de manoila (tipo labdano), este último referido pela primeira vez para *Plectranthus*.

Albuquerque (2000) realizou estudos químicos de duas espécies de *Plectranthus*: *P. barbatus* e *P. amboinicus* (Lour) Spreng. Nesse estudo o autor isolou a ciclobutatusina, um dos diterpenos presentes nas folhas de *P. barbatus*. O isolamento desse composto contribuiu para a

obtenção de todos os dados espectrais. Segundo o autor, o composto parece ser a primeira substância natural, da classe dos diterpenos, com a presença de anel de quatro membros, o que é característico apenas em monoterpenos e sesquiterpenos. A cromatografia do óleo essencial das folhas de *P. barbatus* permitiu identificação de 94,13% dos seus componentes químicos. Do total de 23 componentes, nove são monoterpenos sendo majoritários o á- pineno (22,20%), o mirceno (12,38%) e o á-ocimeno (Z) (6,53%); 10 são sesquiterpenos dos quais os majoritários são eremofileno (13,32%) e o cariofileno (E) (8,01%); e dois são sesquiterpenos oxigenados a humulenona (10,01%) e óxido de cariofileno (0,91%). Também, foram registrados dois diterpenos, um de massa molecular de 272 dalton (3,11%), não identificado, e manool (1,05%).

Entre 1970 e 2003, foram publicados alguns trabalhos comprovando ações farmacológicas de extratos brutos de *P. barbatus* e do *forskolin* extraído de suas raízes.

Bhakuni et al. (1970) realizaram *screening* para atividade biológica de plantas da Índia. Cerca de 295 plantas foram testadas para uma variedade de atividades biológicas, incluindo atividades antibacteriana (frente a bactérias Gram positivas, Gram negativas e álcool ácido resistente), antiviral, antihelmíntica, antiprotozoário, anticâncer, quimioterapêutica, antifertilidade, hipoglicêmica e uma vasta linha de atividades farmacológicas. Extratos hidroalcoólicos de *P. barbatus* preparados a partir de toda a planta, exceto raízes, foram testados. A DL_{50} foi estimada para 1000 mg/kg. A atividade do extrato de *P. barbatus* foi comprovada apenas sobre a indução de contrações em ileo isolado de cobaias (*Guinea-pig*).

Lindner et al. (1978) estudaram a atividade inotrópica positiva e hipotensiva do *forskolin* e sua atuação frente a outras drogas administradas a animais. A atividade inotrópica positiva foi testada sobre coração isolado de cobaias. A ação hipotensiva foi testada em cães e gatos anestesiados com pentobarbital. Os resultados indicaram que o *forskolin* tem uma potente ação inotrópica positiva, efeito vaso dilatador e aumenta o batimento cardíaco. Entretanto, o modo de ação para o efeito inotrópico positivo não é claro. Quando administrado em pequenas concentrações, os efeitos inotrópico positivo, vasodilatador e hipotensivo exercidos pelo *forskolin*, têm curta duração, porém a administração de altas doses (por exemplo 10mg/kg) por via oral em ratos, prolongou a ação hipotensiva por mais de 24 horas.

Dubey et al. (1981) investigaram as propriedades farmacológicas do *coleonol*. Verificaram atividade hipotensiva em gatos e ratos anestesiados, em ratos hipertensivos espontâneos, e o efeito inotrópico positivo sobre o coração isolado de coelhos

e sobre coração de gatos “*in vivo*”. Associaram a capacidade hipotensiva ao relaxamento da musculatura vascular lisa e verificaram atividade espasmolítica, não específica, sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal. Chamam a atenção para o fato do extrato bruto ter sido mais ativo em ratos hipertensivos que o *coleonol* puro e concluíram que outros componentes do extrato ajudam na absorção do *coleonol*. Determinaram a DL_{50} do *coleonol* equivalente a 68mg/kg e relataram que a administração oral de 50mg/kg do extrato etanólico das raízes de *P. barbatus*, foi equivalente a 10 mg/kg do *coleonol* para baixar a pressão em ratos. Finalmente, recomendam o uso racional da planta devido a ação depressora de altas doses do *coleonol*, sobre o sistema nervoso central.

Kelecom (1983) relatou que o barbatusol isolado do extrato bruto diclorometano da casca e da parte interna do caule de *C. barbatus* exibiu uma pequena atividade cardiovascular em ratos anestesiados, quando administrado na dose de 10mg/kg (i. v.). Porém, dose equivalente a 3 mg/kg i.v., promoveu uma potente redução da pressão sangüínea nos ratos, associada a uma discreta bradicardia.

Agarwal & Parks (1982) relatam que extratos de *P. barbatus* têm sido usados na medicina natural de muitos países para tratamento de diversas desordens cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais e do sistema nervoso central. O *forskolin*, isolado das raízes da planta, tem sido referido como sendo inotrópico positivo, hipotensivo e potente estimulador da adenilato ciclase de muitos tecidos e estimulante da atividade adenilato ciclase de membrana de plaquetas, inibindo sua agregação. Neste estudo, os autores testaram o efeito de um inibidor da adenilato ciclase de plaquetas, 2', 5' - dideoxyadenosina (DDA) e de um presumido antagonista de receptores adenosina, 5' - methylthioadenosina (MTA), sobre a inibição da agregação de plaquetas causada pelo *forskolin* sozinho, ou em combinação sinérgica com prostaglandina (PGE_1) ou com 2-fluoroadenosina (F-Ado). Os autores verificaram que o *forskolin* é um potente inibidor da agregação de plaquetas humanas induzida por vários agentes. Mostraram, ainda, que o DDA não reverte o efeito inibitório causado pelo *forskolin*, mas reverte o efeito inibitório do PGE_1 e do F-Ado. O MTA reverte o efeito inibitório do F-Ado, porém não do PGE_1 . Os autores recomendam estudos futuros que esclareçam a ação desses compostos sozinhos e em conjunto, para avaliar melhor seus mecanismos de ação.

No mesmo ano, Agarwal & Parks (1982) publicam estudos sobre a inibição da agregação de plaquetas humanas intactas e a estimulação da formação de AMP cíclico pelo *forskolin*. Segundo

esses estudos, em plasma rico em plaquetas, uma completa inibição da agregação ocorreu com 10-20 μM de *forskolin*, o qual aumentou marcadamente a habilidade das prostaglandinas, PGI_2 , PGD_2 e PGE_1 , para inibir a agregação das plaquetas. A presença das PGI_2 , PGD_2 e PGE_1 incrementaram tanto a eficácia como a potência do *forskolin* como ativador do sistema gerador de AMP cíclico. Por outro lado, baixa concentração do *forskolin* (0,8 μM) incrementou tanto a eficácia como a potência da PGI_2 , PGE_1 e PGD_2 como ativadores do sistema de geração de AMP cíclico. O feito fisiológico do *forskolin* sobre plaquetas humanas parece ser mediado tanto por estimulação direta da adenilato ciclase, como através de uma marcada intensificação da estimulação de receptores de enzimas.

Agarwal & Parks (1983) referiram, mais uma vez, o *forskolin* como um potente agente antimetástase, inclusive com valor na clínica de prevenção da metástase no câncer. Uma pequena dose de *forskolin* (2 μM) bloqueou fortemente a agregação de plaquetas no sangue humano induzida por células B16-F10. Na dose de 10 μM , a droga bloqueou completamente as células indutoras da agregação de plaquetas (F16-F10), em plasma de camundongos rico em plaquetas.

Burka (1983) comparou o efeito de broncodilatadores sobre a constricção da traquéia de cobaias, induzida por ovalbumina e pelo cálcio ionóforo A23187. A constricção da traquéia induzida pela ovalbumina, em animais pré-tratados por 10 a 15 minutos pelos broncodilatadores, mostrou que o *forskolin* foi mais eficiente para inibir a constricção que a prostaglandina E2, a aminofilina, o AMPcíclico dibutilil e foi menos eficiente, apenas, que a isoprenalina. Em constricções induzidas pelo cálcio ionóforo, apenas a isoprenalina, o *forskolin* e a aminofilina, foram capazes de inibir a constricção após 20 a 30 minutos de induzida.

Bhat et al. (1983) estudaram as propriedades cardiovasculares de *P. barbatus*. O principal princípio ativo identificado em extratos de raízes (*forskolin*), apresentou propriedades para diminuir a pressão sangüínea em animais de laboratório normotensivos e hipertensivos, quando administrado intravenosamente ou oralmente. Teve também ação inotrópica positiva e efeito vasodilatador. Seu modo de ação como agente anti-hipertensivo foi relatado essencialmente por sua propriedade vasodilatadora periférica. Em estudos bioquímicos, o *forskolin* foi considerado como ativador da adenilato ciclase. Com esse estudo, os autores concluíram que a estrutura ótima para atividade do *forskolin* é como encontrada na natureza. O perfil do *forskolin*, como determinado por investigação biológica e estudo do seu modo de ação, indica seu potencial clínico como um novo agente anti-hipertensivo e inotrópico positivo.

Bristow et al. (1984) estudaram o potencial inotrópico e farmacológico do *forskolin* sobre o coração humano. O *forskolin* mostrou-se como um potente inotrópico positivo em miocárdio humano falho, produzindo estimulação da contração, similar ao isoproterenol. Os autores concluíram que a droga pertence a uma classe de agentes que pode ter um potencial terapêutico no tratamento de falhas congestivas do coração.

Valdés et al. (1987) estudaram as propriedades de extratos alcoólicos de tubérculos de *C. barbatus*, isolaram o *forskolin* (*coleonol*) e o consideraram uma ferramenta para pesquisar a função das enzimas adenilato ciclase e AMP-ciclase na fisiologia celular. Segundo os autores, as pesquisas mostram que o composto pode ser eventualmente usado no tratamento da hipertensão, glaucoma, asma e certos cânceres. Relatam que grupos de pesquisadores que estudaram extratos de folhas coletadas no Brasil (Zelnik et al., 1977; Kelecom, 1983) e no Quênia (Valdés et al., 1987) isolaram, independentemente, compostos que foram alvo de investigações farmacológicas limitadas, principalmente para atividade antitumoral. Apenas um dos compostos isolados, com estrutura semelhante ao diterpeno labdane *forskolin*, tem sido referido como hipotensor em testes realizados com animais e listado para provas clínicas em humanos. O *coleonol*, testado em humanos, também incrementou a atividade cardíaca e pode eventualmente ser usado no tratamento de falhas congestivas do coração. A droga inibe a agregação de plaquetas e tem potencial para ser empregada no tratamento de desordens plaquetárias tromboembólicas. Pode ser empregada no tratamento de metástase de tumores que dependem de formação de trombos no estabelecimento de colônias em capilares de diversos órgãos (Kelecom, 1983).

Fischman et al. (1991) estudaram o decréscimo da secreção gástrica em ratos e camundongos de ambos os sexos, promovido pelo extrato aquoso de folhas e caule de *P. barbatus*. Referiram que tratamento prévio de camundongos com extrato aquoso (1g/kg p.o.), reduziu o tempo de sono induzido pelo pentobarbital (50mg/kg i. p.) em 37%, embora o extrato sozinho não tenha incrementado a atividade espontânea, nem induzido hiperexcitabilidade. Os resultados mostraram ainda, que extratos de *P. barbatus*, produziram suave estimulação do sistema nervoso central e incrementaram movimentos intestinais. Induziram a redução da secreção gástrica indicando atividade antidiapética e proteção contra úlcera gástrica induzida pelo estresse. Não foram verificados efeitos tóxicos para as doses utilizadas.

Rodrigues (1992) avaliou a atividade anti secretora gástrica do extrato hidroalcoólico das folhas

de *P. barbatus* em camundongos, frente aos agonistas de secreção betanicol (1mg/kg) e histamina (25mg/kg). Os resultados demonstraram que o extrato foi capaz de inibir a secreção gástrica provocada por ambos os agonistas, sugerindo uma ação anti-ácida para o mesmo.

Kasonia (1995) realizou na Índia estudo preliminar para verificar o efeito de extratos de plantas sobre a patologia respiratória em anéis da traquéia de cobaias. Foi o primeiro estudo utilizando 15 extratos metanólicos de plantas para testar propriedades de relaxamento ou contração sobre anéis da traquéia de porcos. Seis desses extratos foram selecionados, entre eles o extrato de *C. barbatus*, que promoveu o decréscimo das contrações induzidas pela acetilcolina em mais da metade do relaxamento induzido pela teofilina. Extratos de *C. barbatus* mostraram forte atividade de relaxamento sobre os músculos lisos da traquéia e foram selecionados para futuras investigações. O uso do *C. barbatus* na medicina popular em asma é, provavelmente, justificado pela presença do *forkolin* nos extratos.

Castro et al. (1998) estudaram efeitos antinociceptivo e antiinflamatório do extrato aquoso (EA) de duas variantes morfológicas de *P. barbatus* (boldo brasileiro): a variante folha grande (EA_{FG}) e a variante folha pequena (EA_{FP}), ambas provenientes do CPQBA/Campinas/ SP. Camundongos suíços, machos, adultos, foram tratados com veículo (água, 10mL/Kg) ou com os EAs por gavagem, 60 min antes do estímulo adequado a cada teste. O EA_{FG} e o EA_{FP} (0,1- 2g/Kg) reduziram o número de contorções abdominais promovidas pelo ác. acético (1,2%; 10mL/Kg; i.p.). As doses letais (DL₅₀), foram avaliadas em 730 mg/ Kg para EA_{FP} e mais que 1g/Kg para EA_{FG}. Com o estudo, os autores concluíram que o EA_{FP} de *P. barbatus* possui atividade antiinflamatória e antinociceptiva, ao passo que o EA_{FG} possui apenas esta última, sendo menos potente que o EA_{FP}. Estudos estão sendo realizados visando identificar os princípios ativos envolvidos.

Schultze et al. (2000) investigaram os mecanismos da ação anti-secretora ácido gástrica do extrato aquoso e de frações isoladas de *P. barbatus*. Os resultados indicaram que os extratos de *P. barbatus* apresentam substâncias com atividade anti-secretora ácida que atuam na via colinérgica reguladora da secreção e, provável, atividade nas vias histaminérgica e colinérgica e/ou na bomba de próton.

Costa (2002) avaliou a atividade antimicrobiana de extratos brutos da raiz, caule e folhas de *P. barbatus*. Verificou que extratos produzidos com hexano, clorofórmio, acetona, etanol e metanol foram ativos frente a bactérias Gram positivas e álcool ácido resistente. Não foram ativos

frente a bactérias Gram negativas, *Monilia sitophita* e *Candida albicans*. Extratos metanólico da raiz e acetônico das folhas foram mais eficazes frente a *Mycobacterium smegmatis* que a cefalexina (10µg/disco) e mais eficazes frente *Enterococcus faecalis*, que a cefalexina (10µg/disco) e a kanamicina (30µg/disco).

Matu & Staden (2003) avaliaram atividades antimicrobiana e antiinflamatória de algumas plantas usadas na medicina popular no Kenia, entre elas o *P. barbatus*. Referiram boa atividade antimicrobiana dos extratos metanólico da raiz, hexânico do caule e metanólico da folha, frente a bactérias Gram positivas. Boa ação antiinflamatória foi registrada, especialmente, para os extratos metanólicos da raiz, caule e folha e para o extrato hexânico da raiz.

Algumas pesquisas foram realizadas para detectar, entre outras atividades farmacológicas, ações citotóxica, antitumoral e antimetástase para extratos de *P. barbatus*.

Bhakuni *et al.* (1970) testaram a atividade do extrato hidroalcoólico de folhas e caule *P. barbatus*, frente a carcinoma epidermoide humano de nasofaringe em cultura de tecidos, leucemima L1210 e leucemima linfocítica P388 em camundongos. Não foi observada atividade do extrato em nenhum dos testes realizados.

Zelnik *et al.* (1977) investigaram inibidores tumorais em espécies da flora brasileira, entre elas o princípio amargo das folhas de *P. barbatus*. Relataram investigações preliminares que indicaram atividade “*in vivo*” de extratos das folhas da espécie, contra tumores ascíticos Ehrlich em camundongos. Separação cromatográfica cuidadosa, levou ao isolamento de 3 diterpenos que tiveram suas estruturas estudadas pelos autores. Os testes biológicos realizados com o barbatusin, um dos componentes em maior quantidade no extrato, indicaram que a inibição tumoral promovida pelo mesmo foi significativa para carcinoma de pulmão Lewis e leucemia linfocítica P388 em camundongos, nas doses de 200 a 400 mg kg⁻¹, respectivamente. Estes resultados preliminares confirmaram, então, o registro da atividade antitumoral de outros diterpenos quinonoides

Agarwal & Parks (1983) referiram o potencial antimetástase do *forskolin*, diterpeno existente nas raízes de *P. barbatus*. Utilizando a sublinhagem de melanoma B16-F10, altamente metástica no pulmão, verificaram que doses de 2 µM de *forskolin* inibiu fortemente a agregação de plaquetas induzida pelas células do melanoma. Por outro lado, dose de 82 µg/kg camundongo, administrada intraperitonealmente, 30 a 60 minutos antes da administração venosa de 2 ou 3 x 10⁵ células B16-F10/camundongos, reduziu a colonização das células no pulmão, em mais de 70%, indicando um possível valor do *forskolin* na prevenção da metástase do câncer.

Costa (2002) avaliou atividade antitumoral de extratos brutos de *P. barbatus* frente ao tumor experimental Sarcoma 180, inoculado em camundongos (*Mus musculus*). O autor verificou que apenas o extrato metanólico da raiz, inibiu o crescimento do sarcoma 180, na ordem de 53% de inibição.

No ano seguinte, Costa (2003) publicou estudos da atividade citotóxica de extratos brutos de *P. barbatus* frente às linhagens celulares NCI-H292 (obtida de carcinoma epidermoide de pulmão humano) e HEp-2 (obtida de carcinoma epidermoide de laringe humana). Extratos de acetona e metanol da raiz mostraram atividade citotóxica significativa frente às células NCI-H292, enquanto as células HEp-2 não foram sensíveis aos extratos de *P. barbatus*.

Tendo em vista a importância do *forskolin*, com várias ações farmacológicas comprovadas, alguns estudos foram realizados visando a produção do composto em cultura de tecidos.

Sen *et al.* (1992) avaliaram a produção de *forkolin* em culturas do ápice caulinar, culturas de suspensão de raízes e em culturas de callus rizogênicos, com e sem a presença da 6-benzilaminopunira (BAP) no meio. A presença do *forskolin* foi determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com 60 dias nas culturas de caule, 30 dias nas culturas de plantas micropropagadas e raízes em suspensão e não foi determinada nas culturas de callus rizogênico. A presença de BAP no meio não estimulou uma maior produção de *forskolin* em culturas de caule. Culturas de suspensão de raízes, produziram *forskolin* em pequena quantidade, podendo indicar que essas culturas tenham desenvolvido capacidade para produzir produtos secundários “*in vitro*”. Estudos futuros são necessários para quantificar melhor a produção. Porém, o cultivo de raízes em cultura pode ser um processo vantajoso, pois apesar do alto grau de organização das raízes, elas crescem bem em culturas e são suscetíveis para produção em grande escala por longo período.

No mesmo ano, Krombholz *et al.* (1992), também avaliaram a produção de *forskolin* pelas raízes em meio de cultura. A produção foi comparada em raízes produzidas a partir da superfície de folhas infectadas com *Agrobacterium rhizogenes* 15834 (raízes transformadas) e raízes primárias formadas a partir de callus (não transformadas). Foi verificada também a influência do estresse, promovido pelo corte das raízes nas culturas, sobre a produção do *forskolin*. Raízes transformadas cresceram melhor em meios suplementados com fitormônio e as culturas apresentaram características de culturas de pêlos radiculares. Raízes não transformadas e transformadas produziram quantidades similares de *forskolin* em relação ao peso seco, porém raízes

transformadas produziram maiores quantidades diárias da substância. O estresse mecânico promovido pelo corte das raízes não alterou a produção do *forskolin* e comprovou a resistência das raízes de *C. forskhlii* a situação de estresse pelo corte.

Algumas investigações recentes objetivando avaliar efeitos tóxicos para extratos de *P. barbatus*, foram realizadas.

Souza & Maia (2000) relataram estudos de toxidez crônica de extratos hidroalcoólicos de *P. barbatus*, em ratos tratados com doses vinte vezes maiores que as empregadas na medicina popular (680mg/kg). Os resultados não revelaram alterações hematológica, bioquímica e anatomopatológica. Os autores avaliaram, ainda, o efeito da administração oral dos extratos sobre a fertilidade e a capacidade reprodutora de ratas. Os resultados indicaram que o tratamento crônico com extratos de *P. barbatus* não interferiu na fertilidade, nidificação e na capacidade reprodutora das fêmeas. O peso dos animais recém nascidos, entretanto, foi menor que no grupo controle, mas após uma semana essa diferença não foi mais verificada.

Almeida & Lemonica (2000) relatam o uso de extratos de *P. barbatus* na medicina popular para interromper a gravidez. Avaliaram a interferência de extratos hidroalcoólicos de folhas de *P. barbatus* sobre a implantação e desenvolvimento de embriões em fêmeas de ratos Wistar, tratados com doses de 220, 440 e 880 mg/kg por dia. Os ratos receberam o extrato por gavage no período de 0 a 5 dias da gestação (período de implantação) ou no período de 6 a 15 dias (período organogênico). O tratamento com 880mg/kg por dia do extrato de *P. barbatus*, antes da implantação do embrião, causava desenvolvimento fetal retardado e um efeito anti-implantação que justificam a recomendação do uso popular desse extrato como abortivo. Após a implantação do embrião, desenvolvimento retardado associado a toxicidade maternal foi observado em fetos do grupo, tratados com 880 mg/kg por dia.

Souza & Maia (2000) avaliaram a toxicidade subcrônica de extratos hidroalcoólicos das folhas de *P. barbatus*, através da investigação de possíveis alterações hematológica e bioquímica, decorrente da administração oral do extrato. Ratos albinos Wistar (*Rattus norvegicus*) foram tratados com doses de 250mg/kg e 500mg/kg do extrato por 30 dias. Os animais foram privados de alimento, duas horas antes e duas horas depois do tratamento, permanecendo água *ad libitum*. Os resultados mostraram não haver indícios de toxicidade nas análises hematológica e bioquímica, quando comparadas ao grupo controle. Também não foram evidenciadas alterações na pelagem, comportamento animal e na ingestão de água e alimento. Os autores revelam, entretanto, que o uso prolongado da planta, como é feito por

comunidades carentes, é preocupante, tendo em vista que problemas hepatotóxicos, carcinogênicos e nefrotóxicos podem acontecer a longo prazo e serem assintomáticos. Recomendamos estudos histológicos, como forma de se obter maiores informações sobre a toxicidade da espécie.

Costa (2002) avaliou efeitos tóxicos do extrato metanólico da raiz e aquosos das folhas de *P. barbatus*. Verificou que ambos os extratos apresentaram efeitos tóxicos sobre o fígado e rins de animais tratados durante sete dias. Para o fígado de animais tratados com o extrato metanólico, verificou-se além de um edema generalizado, com hepatócitos vacuolizados, um processo inflamatório subcapsular. Para os rins foram constatadas proliferação mesangial, redução muito acentuada do espaço urinário e redução do lúmen dos capilares urinários.

A revisão dos trabalhos publicados no período de 1970 a 2003 envolvendo ações farmacológicas de *P. barbatus*, evidencia o potencial medicinal da espécie, o que justifica sua grande utilização na medicina popular. Por outro lado, a constatação de efeitos tóxicos sobre o fígado e rins de animais tratados pelo extrato metanólico das raízes e aquoso das folhas, feita por Costa (2002), deixa claro a necessidade de se orientar as comunidades para o uso racional da espécie.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- AGARWAL, K.C.; PARKS JR., R.E. Synergistic inhibition of platelet aggregation by forskolin plus PGE1 or 2 - fluoroadenosine: effects of 2', 5' - dideoxyadenosine and 5' - methylthioadenosine. **Biochemical Pharmacology**, v.31, n.22, p.3713-6, 1982.
- AGARWAL, K.C.; PARKS JR., R.E. Forskolin: a potential antitumorigenic agent. **International Journal of Cancer**, v.32, p.801-4, 1983.
- ALBUQUERQUE, R.L. **Contribuição ao estudo químico de plantas medicinais do Brasil: *Plectranthus barbatus* Andr. *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng.** 2000. 166p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- ALMEIDA, F.C.G.; LEMONICA, I.P. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.73, p.53-60, 2000.
- BAETA, E.C. M. A. et al. Variação sazonal de componentes químicos em algumas plantas medicinais *Lamiaceae*. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.78, n.2, p.31-2, 1997.
- BHAKUNI, D.S.; DHAWAN, B.N.; MEHROTRA, B.N. Dhar Screening of Indian plants for biological activity: part III. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.9, p.91-102, 1970.
- BHAT, S.V. et al. Structures and stereochemistry of new labdane diterpeneoids from *Coleus forskhlii* Brinq. **Tetrahedron Letters**, v.19, p.1669-72, 1977.
- BHAT, S.V. et al. The antihypertensive and positive inotropic diterpene forskolin: effects of structural

- modifications on its activity. **Journal Medicinal Chemistry**, v.26, p.486-92, 1983.
- BRISTOW, M.R. et al. Pharmacology and inotropic potential of forskolin in human heart. **Journal of Clinical Investigation**, v.74, p.212-23, 1984.
- BURKA, J.F. Effects of selected bronchodilators on antigen - and A23187 - induced contraction of Guinea-pig trachea. **The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.225, n.2, p.427-35, 1983.
- CARRICONDE, C. et al. **Plantas medicinais & plantas alimentícias**. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1996. 153p.
- CASTRO, M.A.S. et al. Efeitos antinociceptivo e antiinflamatório do extrato aquoso (EA) de duas variantes morfológicas de *Plectranthus barbatus* (boldo brasileiro). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15., 1998, Água de Lindóia. **Resumos...** São Paulo, 1998. 145p.
- CHALCHAT, J.C.; GARRY, R.; MUHAYIMANA, A. Plantas aromáticas de Ruanda. Composição química de duas *Labiaceae*, *Plectranthus barbatus* e *Plectranthus sylvestris*. **Revista Italiana Delle Essenze, Dei Profumi e Delle Piante Officinale**, v.7, p.665-74, 1996.
- COSTA, M.C.C.D. **Aspectos farmacológicos de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae): atividades antimicrobiana, citotóxica e antitumoral**. 2002. 124p. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas)-Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- COSTA, M.C.C.D. Atividade citotóxica de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae). **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.22, n.2, p.155-8, 2003.
- DUBEY, M. P. et al. Pharmacological studies on coleonol, a hypotensive diterpene from *Coleus forskohlii*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.3, p.1-13, 1981.
- FISCHMAN, L.A. et al. The water extract of *Coleus barbatus* Benth. decreases gastric secretion in rats. **Memoria Instituto Oswaldo Cruz**, n.86, supl. 11, p.141-3, 1991.
- KASONIA, K. Estudos preliminares de extratos de plantas usados na patologia respiratória em Kivu/Zaire sobre isolados de anéis da traquéia de porcos da Índia. **Belgian Journal of Botany**, v.128, n.2, p.165-75, 1995.
- KELECOM, A. Isolation, structure determination, and absolute configuration of barbatusol, a new bioactive diterpene with a rearranged abietane skeleton from the labiate *Coleus barbatus*. **Tetrahedron**, v.39, n.21, p.3603-8, 1983.
- KELECOM, A.; SANTOS, T.C.; MEDEIROS, W.L.B. Secoabietane diterpenes from *Coleus barbatus*. **Phytochemistry**, v.26, n.8, p.2337-40, 1987.
- KERNTOPE, M.R. **Contribuição ao conhecimento químico de plantas medicinais cultivadas no Nordeste do Brasil: *Plectranthus barbatus* Andr. (syn. *Coleus barbatus* Benth.)**. 1998. 200p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- KROMBHOLZ, R. et al. Production of forskolin by axenic *Coleus forskohlii* roosts cultivated in shake flasks and 20-l glass jar bioreactors. **Planta Medica**, v.58, p.328-33, 1992.
- LINDNER, E.; DOHADWALLA, A.N.; BHATTACHARYA, B.K. Positive Inotropic and blood pressure lowering activity of a diterpene derivative: isolated from *Coleus forskohlii* : forskolin. **Arzneimittel-Forschung**, v.28, p.284-89, 1978.
- MATU, E.N.; STADEN V.J. Antibacterial and anti-inflammatory activities of some plants used for medicinal purposes in Kenya. **Journal of Ethnopharmacology**, v.87, p.35-41, 2003.
- MUHAYIMANA, A.; CHALCHAT, J.C.; RAYMOND-PHILIPPE, G. Composição química dos óleos essenciais de algumas plantas medicinais de Ruanda. **Journal of Essential Oil Research**, v.10, n.3 p.251- 9, 1998.
- RODRIGUES, P. A. Escola Paulista de Medicina/ SP. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 12., 1992, Curitiba. **Anais...** Curitiba, 1992. p.58.
- ROY, R. et al. Minor diterpenes from *Coleus forskohlii*. **Phytochemistry**, v.34, p.1577-80, 1993.
- SCHULTZE, C. et al. Mecanismos da ação anti-secretora ácida gástrica do extrato aquoso e de frações isoladas de *Plectranthus barbatus* (Andrews) Benth. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 16., 2000, Recife. **Anais...** Recife, 2000. 224p.
- SEN, J. et al. Production of forskolin in vitro cultures of *Coleus forskohlii*. **Planta Medica**, v.58, p.324-7, 1992.
- SOUZA, W.M.A; MAIA, M.B.S. **Estudo da toxicidade subcrônica do *Plectranthus barbatus* a partir do levantamento etnofarmacológico de plantas medicinais no município de Tacaratu/PE**. 2000, 49p. (Monografia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- TANDON, J.S. et al. Structure of coleonol, a biologically active diterpene from *Coleus forskohlii*. **Indian Journal of Chemistry**, v.15, p.880-3, 1977.
- TANDON, J.S. Crocetin-dialdehyde from *Coleus forskohlii* Briq., Labiatae. **Helvetica Chimica Acta**, v. 62, p.2706-7, 1979.
- VALDÉS, L.J.; MISLANKAR, S.G.; PAUL, A.G. *Coleus barbatus* (*C. forskohlii*) (Lamiaceae) and the Potencial New Drugs Forskolin (Coleonol). **Economic Botany**, v.41, n.4, p.474-83, 1987.
- ZELNIK, R. et al. Barbatusin and cyclobutatusin, two novel diterpenoids from *Coleus barbatus* Benth. **Tetrahedron**, v.33, p.1457-67, 1977.