



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**EMANUEL FALCÃO ALMEIDA**

**PERFIL TOXICOLÓGICO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO**  
**BOLDO-DO-CHILE (*Peumus boldus* Molina)**

**CAMPINA GRANDE – PB**  
**Maio, 2019**

**EMANUEL FALCÃO ALMEIDA**

**PERFIL TOXICOLÓGICO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO  
BOLDO-DO-CHILE (*Peumus boldus* Molina)**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba como requisito em cumprimento  
às exigências para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda.

**CAMPINA GRANDE – PB  
Maio, 2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

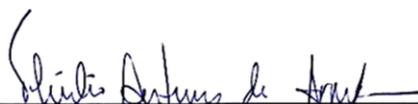
A447p Almeida, Emanuel Falcão.  
Perfil toxicológico e interações medicamentosas do boldo-chile (*Peumus boldus Molina*) [manuscrito] / Emanuel Falcao Almeida. - 2019.  
44 p.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.  
"Orientação : Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda ,  
Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."  
1. Fitoterapia. 2. Toxicidade. 3. Teratogenicidade. 4.  
Interações medicamentosas. I. Título  
21. ed. CDD 615.321

EMANUEL FALCÃO ALMEIDA

**PERFIL TOXICOLÓGICO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO  
BOLDO-DO-CHILE (*Peumus boldus* Molina)**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento de  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba como requisito em cumprimento  
às exigências para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

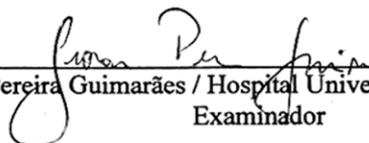
Aprovado em 14 de Maio de 2019.



Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda / UEPB  
Orientador



Prof.ª Dr.ª Maricelma Ribeiro Moraes / UEPB  
Examinadora



Prof. Dr. Geovani Pereira Guimarães / Hospital Universitário Alcides Carneiro - UFCG  
Examinador

Aos meus pais, por serem anjos na  
minha vida, sempre me proporcionando  
todo o amor e apoio que alguém pode  
receber. **DEDICO.**

## AGRADECIMENTOS

À Jesus Cristo, por ser este homem e Deus perfeito, que me inspira e me provoca a ser melhor a cada dia, mesmo diante das minhas limitações humanas. Seus ensinamentos provocam o mais profundo dos impactos em mim.

Aos meus queridos pais, Sebastião e Zélia, por serem exemplo de integridade, por não medirem esforços para me promover uma boa educação e por serem a fonte de harmonia em nossa casa.

À minhas irmãs, Ana Emanuely, Ana Cristina e Ana Zélia, pelo apoio mútuo e por me proporcionar bons momentos de descontração.

Aos meus amados sobrinhos, Isaac e Igor, pelos tantos momentos de amor e alegria que recebo. Com eles revivo os bons tempos da infância.

À meus avôs e avós, Manoel e Joana; Braz e Maria Ercina, por serem a base da família que tenho hoje.

À todos os meus colegas de turma, em especial aos 10/10 que facilitaram essa jornada acadêmica através de risadas e mensagens positivas.

À todos os professores e técnicos da UEPB, em especial ao professor Dr. Thúlio Antunes de Arruda, por todo conhecimento transmitido, pela paciência e dedicação com que exerce o seu trabalho, e por me aceitar como seu orientando neste trabalho.

Aos professores Dra. Maricelma Ribeiro Moraes e Dr. Geovani Pereira Guimarães, que aceitaram participar como examinadores desse trabalho.

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para minha graduação.

Ao Brasil que, apesar dos aspectos negativos, é um país lindo e cheio de oportunidades do qual me orgulho e me alegro de ter nascido.

*“O homem é aquilo em que acredita.”*

Anton Tchekhov.

ALMEIDA, Emanuel Falcão. **PERFIL TOXICOLÓGICO E INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS DO BOLDO-DO-CHILE (*Peumus boldus* MOLINA).**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC. Curso de Bacharelado em Farmácia,  
Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019, Paraíba.

**RESUMO**

*Peumus boldus* Molina, popularmente conhecido como boldo, é encontrado na farmacopéia oficial do Brasil, Chile, Alemanha, Espanha, Portugal e Suíça como referência no tratamento de doenças do fígado. É popularmente usado em casos de hepatite, cólica hepática, litíase biliar, distúrbios intestinais, reumatismo, má digestão, astenia, dispepsia, inapetência e outras desordens. Apesar dos benefícios obtidos através da ingestão do boldo, complicações à saúde podem advir do consumo dessa planta medicinal. Desta forma, o presente estudo objetivou analisar as evidências científicas sobre o uso de *Peumus boldus* Molina em relação à sua toxicidade e as interações medicamentosas associadas ao seu uso, através de uma revisão sistemática da literatura. Nos 30 artigos analisados foi possível compreender que as principais intercorrências relacionadas a ingestão do boldo e seus componentes são oriundas da presença de contaminantes externos, microorganismos e metais pesados na sua folha, ou compostos encontrados naturalmente na planta, possuindo potencial hepatotóxico, teratogênico e abortivo. Ainda, a ingestão do boldo pode ocasionar interações medicamentosas com anticoagulantes orais, desse modo impedindo a síntese de tromboxano A, aumentando assim o risco de sangramento; e quando utilizado concomitantemente com medicamentos hepatotóxicos, como a amiodarona, atorvastatina, carbamazepina, diclofenaco e paracetamol, pode agravar os danos ao tecido hepático. Contudo, é necessário que mais estudos sejam desenvolvidos no intuito de ser analisado outras alterações no organismo decorrentes do consumo do boldo.

Palavras-chave: Fitoterapia. Toxicidade. Teratogenicidade. Interações medicamentosas.

ALMEIDA, Emanuel Falcão. **TOXICOLOGICAL PROFILE AND DRUG INTERACTIONS OF THE CHILEAN BOLDO (*Peumus boldus* MOLINA)**. Work of Course Completion - TCC. Course Bachelor of Pharmacy, State University of Paraíba, Campina Grande, 2019, Paraíba.

### **ABSTRACT**

*Peumus boldus* Molina, popularly known as boldo, is found in the official pharmacopeia of Brazil, Chile, Germany, Spain, Portugal and Switzerland as a reference in the treatment of liver diseases. It is popularly used in cases of hepatitis, liver colic, biliary lithiasis, intestinal disorders, rheumatism, bad digestion, asthenia, dyspepsia, inappetence and other disorders. Despite the benefits obtained in the ingestion of boldo, health complications can come from the ingestion of this medicinal plant. In this way, the present study aimed to analyze the scientific evidence on the use of *Peumus boldus* Molina in relation to its toxicity and the drug interactions associated to its use, through a systematic review of the literature. In the 30 analyzed articles, it was possible to understand that the main interurrences related to the ingestion of the boldo and its components come from the presence of external contaminants, microorganisms and heavy metals in its leaf, or compounds found naturally in the plant, possessing hepatotoxic, teratogenic and abortive potential. Moreover, the ingestion of the boldo can cause drug interactions with oral anticoagulants, thereby preventing the synthesis of thromboxane A, thus increasing the risk of bleeding; and when used concomitantly with hepatotoxic medications, such as amiodarone, atorvastatin, carbamazepine, diclofenac and paracetamol, may aggravate damage to liver tissue. However, further studies are needed in order to analyze other changes in the organism due to boldo consumption.

Keywords: Phytotherapy. Toxicity. Teratogenicity. Drug interactions.

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA 1 (TOTAL DE ARTIGOS ANALISADOS).....</b>	<b>30</b>
--	-----------

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1 (CARACTERIZAÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE BOLDO) ..</b>	<b>15</b>
<b>QUADRO 2 (ARTIGOS ANALISADOS COM METODOLOGIA DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA) .....</b>	<b>30</b>
<b>QUADRO 3 (ARTIGOS ANALISADOS COM METODOLOGIA DE ESTUDOS DE TRABALHO DOCUMENTAL) .....</b>	<b>32</b>
<b>QUADRO 4 (ARTIGOS ANALISADOS COM METODOLOGIA DE ESTUDOS "IN VIVO").....</b>	<b>34</b>
<b>QUADRO 5 (ARTIGOS ANALISADOS COM METODOLOGIA DE ESTUDOS "IN VITRO").....</b>	<b>36</b>
<b>QUADRO 6 (ARTIGOS ANALISADOS COM METODOLOGIA DE ANÁLISE INSTRUMENTAL) .....</b>	<b>37</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>12</b>
<b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 O CONSUMO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL E NO MUNDO ...</b>	<b>12</b>
<b>3.2 O BOLDO.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3.1 AÇÃO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTORES 5-HT<sub>3</sub>.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.2 AÇÃO HEPATOPROTETORA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.3 AÇÃO FUNGISTÁTICA.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.4 AÇÃO ANTIBACTERIANA.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.5 AÇÃO ANTIVIRAL.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.6 EFEITO QUIMIOPROTETOR.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.7 ATIVIDADE ANTITUMORAL .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.8 ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA E ANTI-HIPERTENSIVA .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3.9 AÇÃO INIBITÓRIA EM ALGUMAS ENZIMAS.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 PERFIL TOXICOLÓGICO .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.1 PRESENÇA DE MICROORGANISMOS E METAIS PESADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.2 HEPATOTOXICIDADE .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4.3 TERATOGENICIDADE .....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 USO IRRACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS.....</b>	<b>26</b>
<b>3.6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....</b>	<b>27</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, mesmo com o incentivo da indústria farmacêutica para a utilização de medicamentos industrializados, há um grande número de pessoas que fazem o uso de práticas auxiliares para cuidar da saúde, como o emprego das plantas medicinais, utilizando tais plantas para aliviar ou mesmo curar algumas enfermidades (BADKE et al, 2011).

O boldo-do-Chile (*Peumus boldus* Molina) é um caso de planta medicinal cujo uso está enraizado na medicina popular e que, posteriormente, tem sido objeto de atenção considerável do ponto de vista farmacológico. A ampla base de conhecimento químico de seus constituintes alcaloides (isolamento, identificação e quantificação) e sua percepção cultural ampla como uma planta medicinal eficaz para o tratamento de distúrbios digestivos e hepatobiliares são os dois principais fatores que contribuíram para o recente ressurgimento de interesse no boldo (SPEISKY; CASSELS, 2010).

Os vegetais costumam ser complexos do ponto de vista fitoquímico, podendo conter substâncias tóxicas, além dos princípios biologicamente ativos (RANGEL; BRAGANÇA 2009).

Estudos de casos isolados mostraram que a população mundial aderiu ao uso de fitoterápicos, o que conseqüentemente elevou a preocupação quanto à qualidade de tais produtos, devido principalmente à autenticidade, pureza e composição química. Devido a estas questões, houve maior investigação referente à ação toxicológicas das plantas, que geralmente são associadas à autodefesa natural destes seres vivos, levando a um considerável número de casos de intoxicações (ALVARENGA et al, 2009). A principal preocupação para a saúde humana é a exposição a longo prazo a substâncias químicas não essenciais aos seres humanos, mesmo em baixas concentrações (LEAL et al, 2013).

O uso terapêutico dessas plantas envolve várias etapas que vão desde o cultivo até a administração. Embora essas plantas sejam popularmente consideradas terapêuticas, frequentemente possuem propriedades tóxicas desconhecidas pela população. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas-SINITOX (SINITOX, 2010) registraram a ocorrência de 8.501 casos de intoxicação por plantas no Brasil no período de

2004 a 2008. Destas intoxicações, 12,4% estavam relacionadas a circunstâncias intencionais em que a vítima buscava propriedades farmacológicas da planta (BOCHNER et al, 2012).

Assim sendo, tornou-se oportuno estudar os efeitos que o boldo-do-Chile pode causar nos seres humanos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral:**

- Analisar o perfil toxicológico e as interações medicamentosas referentes ao *Peumus boldus* Molina, por meio de uma revisão sistemática de literatura.

## **3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **3.1 O consumo de plantas medicinais no Brasil e no Mundo**

Mesmo com a globalização da indústria química e a utilização de medicamentos sintéticos, os produtos derivados de plantas medicinais ainda detêm uma parcela do mercado mundial, 14 bilhões de um total estimado de 280 bilhões de dólares, cerca de 5% do mercado mundial de produtos farmacêuticos. No Brasil, com cerca de 30% das florestas tropicais do planeta, admite-se que existam entre 55 à 80 mil espécies vegetais somente na Amazônia brasileira e que menos de 2% delas foram estudadas pelos cientistas (RANGEL; BRAGANÇA, 2009).

Em todo o território brasileiro, o uso de plantas medicinais é amplamente difundido e a maior parte dos fitoterápicos comercializados é de venda sem prescrição médica. A população que utiliza estes recursos raramente informa o fato aos profissionais da saúde. Um dos principais problemas da utilização destes produtos é a crença de que produtos de origem vegetal são isentos de reações adversas e efeitos tóxicos. A regulamentação brasileira exige que medicamentos fitoterápicos tenham sua eficácia e segurança comprovadas, inclusive segurança para uso na gravidez e lactação (BORGES; OLIVEIRA, 2015).

Por muitos motivos, a atenção dirigida pelas autoridades e órgãos gestores em saúde, em diferentes setores, para o uso de plantas medicinais aumentou consideravelmente nos últimos anos (JARDIM, 2017).

Em 22 de junho de 2006, o Decreto número 5.813 aprovou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional. Posteriormente, em 9 de dezembro de 2008, a Portaria número 2.960 aprovou o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, o que resultou na inserção dos fitoterápicos no SUS como terapia oficial. Sendo assim, é de fundamental importância o esclarecimento sobre os principais riscos e benefícios da utilização destes fitoterápicos isoladamente ou em associação com outros fitoterápicos e medicamentos alopáticos, visto que aqueles são constituídos por moléculas químicas e, conseqüentemente, podem provocar interações (MANICA et al, 2010).

Portanto, é imprescindível que os estudos com plantas medicinais sejam estimulados, não só pelo esclarecimento à população que as utiliza, mas também porque se tem no Brasil uma riqueza de espécies ainda não estudadas, a qual constitui uma promissora fonte de novas drogas (SILVA et al, 2010).

### **3.2 O boldo**

No Brasil, diversas espécies sem ação farmacológica comprovada são conhecidas e comercializadas com o nome vulgar de boldo ou boldo-do-chile, sendo encontradas em pelo menos sete espécies de três famílias distintas: Lamiaceae, Asteraceae e Monimiaceae, como apresentado no Quadro 1. Entretanto, neste estudo será abordado apenas o *Peumus boldus* devido ao fato que está é a única espécie onde o alcaloide boldina se faz presente, dessa forma possuindo grande capacidade antioxidante. Assim como o boldo-do-chile, possuem folhas amargas e com a mesma denominação, porém são plantas com propriedades químicas diferentes e indicações e efeitos colaterais distintos. Desta forma, a identificação correta dos boldos é muito importante e, portanto, devem ser usados com muito critério (ISOPPO, 2012).

Boldo-do-Chile é um arbusto ou arvoreta, dioico, de folhas opostas, inteiras, curtamente pecioladas, flores unissexuais, pistiladas e estaminadas e frutos do tipo drupa (JARDIM, 2017).

**Quadro 1. Caracterização dos diferentes tipos de boldo**

<b>Boldo Nomes vulgares</b>	<b>Nome científico</b>	<b>Caracterização</b>
Boldo-do-chile	<i>Peumus boldus</i> Molina	Árvore (15m); folhas coriáceas, ovadas; aroma de ascaridol
Boldão	<i>Plectranthus grandis</i> (Cramer) R. Willems	Semelhante ao <i>P. barbatus</i> , porém maior e menos odorífero; flores azuladas
Boldinho	<i>Plectranthus ornatus</i> Codd.	Erva semiprostrada, até 30cm de altura; folhas grossas; flores roxas; aroma forte
Boldo-cidreira	<i>Plectranthus amboinicus</i>	Erva; semiprostrada; até 50cm; folha grossa e frágil; flor lilás, aroma de tomilho
Boldo-de-jardim	<i>Plectranthus barbatus</i> Andrews	Arbusto (1 a 2m); folhas peludas; flores roxas
Boldo-japonês	<i>Tithonia diversifolia</i> A. Gray.	Arbusto; até 5m; flores grandes em capítulos amarelos
Boldo-brasileiro	<i>Vernonia condensata</i> Backer	Arbusto; até 5m de altura; folhas inodoras e amargas, inflorescência branca em capítulos

Fonte: SILVA JUNIOR; MICHALAK (2014)

A química de *Peumus boldus* tem sido mais estudada e usada na medicina popular; seus alcalóides e óleos essenciais foram isolados tendo o Ascaridol como o principal componente (BITTNER et al, 2009). Estudos demonstraram a presença de mais de 30 compostos diferentes nas folhas de *Peumus boldus*. No entanto, os benefícios terapêuticos dessa planta estão associados aos alcaloides benzoquinolínicos, como boldina, isocordina, secoboldina e N-metilaurotetamina; flavonóides, particularmente catequinas e quercetina; e óleos essenciais encontrados em suas folhas e casca (SCHEMEDA-HIRSCHMANN, 2003 apud FIGUEIREDO et al, 2016).

Um estudo realizado por Bittner e colaboradores (2009) identificou 13 principais tipos de óleos essenciais na espécie *P. boldus*: Ascaridol (34,80%), 3-careno (1,81%),  $\alpha$ -Felandreno (1,01%),  $\beta$ -Felandreno (5,43%),  $\alpha$ -Pipeno (3,19%),  $\beta$ -Pipeno (1,02%), Limoneno (16,10%),

Eucaliptol (Cineol) (11,95%),  $\alpha$ -Terpineol (8,90%),  $\beta$ -Mirceno (0,37%), p-Cimol (7,85%), Linalol (1,03%), Nerolidol (4,95%), e outros componentes (1,59%).

### 3.3. Propriedades farmacológicas do boldo e da boldina

Boldina é o principal alcaloide da folha e casca de *P. boldus* (boldo chileno), sendo responsável pela maioria das atividades promotoras de saúde descritas do extrato de boldo, que tradicionalmente foi usado para tratar uma grande variedade de doenças e sintomas. Seus efeitos foram estudados utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* e os resultados revelaram a forte atividade antioxidante da boldina, que permite a prevenção de vários resultados relacionados ao estresse oxidativo, como a hepatotoxicidade, inflamação, proliferação de células tumorais e aterosclerose (JARDIM, 2017).

Esse composto tem sido demonstrado ser o principal contribuinte para a atividade antioxidante da fração alcalóide com um conteúdo estimado de boldina em folhas de cerca de 0,14%. Na fração flavonoide, a maior capacidade antioxidante corresponde à catequina cujo conteúdo em folhas de boldo foi estimado em 2,25%, com 35,6% e 60,9% da atividade antioxidante total, respectivamente (FERNÁNDEZ et al, 2009). Apesar das baixas concentrações desses componentes na espécie, seu efeito farmacológico se dá de forma rápida.

Nos estudos *in vivo*, a concentração de boldina diminuiu rapidamente no plasma após uma única oral (50 ou 75 mg / kg) ou uma administração intravenosa (10 ou 20 mg / kg) em ratos. Após a administração oral, a absorção de boldina no plasma foi rápida com um tipo de cinética de primeira ordem e a concentração plasmática máxima foi detectada entre os primeiros 15 e 30 minutos (meia vida da boldina no plasma é curta, 31 minutos). Uma vez absorvida, a concentração de boldina no fígado é 3 a 4 vezes maior do que a detectada no cérebro e quase 10 vezes maior do que a encontrada no coração (JARDIM, 2017).

Dentre os efeitos farmacológicos descritos na literatura a respeito do uso do boldo-do-Chile e seus componentes estão a ação antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>, hepatoprotetora, fungistática, antibacteriana, antiviral, quimioprotetora, antitumoral, antidiabética e anti-hipertensiva e ação sobre algumas enzimas.

### 3.3.1 Ação como antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>

Sua ação como antagonista de 5-HT<sub>3</sub> corrobora seu uso para combater os sintomas de doenças gastrointestinais para qual o chá de boldo tem sido utilizado há muitos anos na medicina tradicional, como náusea, constipação e para cólicas intestinais (WALSTAB et al, 2014).

### 3.3.2 Ação hepatoprotetora

Em uma pesquisa desenvolvida por Figueiredo et al (2016) foi avaliada a capacidade do extrato aquoso do *Peumus boldus* em promover uma potencialização na proliferação de hepatócitos e na função hepática em camundongos submetidos a hepatectomia expandida. Nesta avaliação, foi observado que os extratos derivados de folhas do boldo-do-Chile induziram a proliferação de hepatócitos, sendo possível sugerir que este produto natural exiba efeitos tróficos no tecido hepático. O mecanismo preciso subjacente ao efeito proliferativo exibido pelo extrato aquoso de *Peumus boldus* ainda não está elucidado.

### 3.3.3. Ação fungistática

No estudo conduzido por Bittner et al (2009), óleos essenciais advindo do boldo-do-chile apresentaram uma atividade frente ao fungos *Phragmidium violaceum*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* e *Pythium irregulare*. Porém, a taxa de inibição não superou a média de 30%, mesmo que esta espécie tenha uma grande diversidade de terpenos em sua composição.

### 3.3.4 Ação antibacteriana

Uma pesquisa desenvolvida por Mazutti et al (2008) reportou que os extratos de boldo demonstraram boa atividade antibacteriana, tanto para bactérias gram-positivas quanto para as gram-negativas. A maior atividade antimicrobiana dos extratos de boldo foi verificada para as bactérias Gram-positivas *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*; e para as bactérias gram-negativas *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Shigella sonnei* e *Shigella flexneri*. As bactérias *Bacillus subtilis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa* não foram inibidas pelos extratos de boldo.

### 3.3.5 Ação antiviral

Em um estudo realizado por Kaziyama et al (2012), foi mostrado que o extrato aquoso do boldo possui concentração máxima não citotóxica de  $250 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e apresentou uma porcentagem de inibição de 98% para SuHV-1 e de 99% para BoHV-1. Já o extrato etanólico que possui concentração máxima não citotóxica de  $62,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , obteve uma porcentagem de inibição de 0% para SuHV-1 e de 68% para BoHV-1. Foi no extrato aquoso de boldo que houve atividade antiviral contra os dois herpesvírus e que foi perdida na extração com etanol. Portanto, devem existir outras substâncias no boldo-do-Chile, além do alcalóide boldina, que apresentam atividade antiviral.

### 3.3.6 Efeito quimioprotetor

Em um estudo conduzido por Fernández et al (2009) foi avaliado o efeito da infusão do boldo na lipoperoxidação induzida pela cisplatina no fígado de ratos. Embora a cisplatina (cis-diaminodicloroplatina) seja um dos agentes citotóxicos mais ativos usados há décadas para tratar diversos tumores cancerígenos sólidos, evidências indicam que o tratamento com essa droga produz vários efeitos colaterais, derivados do estresse oxidativo que é induzido tanto a nível renal como a nível hepático. Em testes com camundongos, o tratamento com cisplatina aumentou significativamente ( $p < 0,01$ ) a lipoperoxidação em comparação com o grupo não tratado. O pré-tratamento com infusão de folhas de boldo, boldina e catequina diminuíram significativamente ( $p < 0,05$ ) a lipoperoxidação induzida pela cisplatina em relação ao grupo tratado apenas com cisplatina. Os resultados sugerem que a infusão de boldo está atuando como um protetor em relação ao dano hepático oxidativo causado pela cisplatina, e que essa capacidade de proteção seria devido à presença na infusão dos antioxidantes naturais boldina e principalmente catequina.

### 3.3.7 Atividade antitumoral

Diversos estudos demonstram atividade anticancerígena da boldina, como em câncer de bexiga, de mama e leucemias. Estudos demonstram que seu efeito principal se deve à ação na telomerase e à sua atividade anti-inflamatória e imunomoduladora. O crescimento celular e paragem do ciclo celular parece estar ligada à inativação da proteína cinase regulada por sinal extracelular (ERK). Além disso, a eficácia da boldina está vinculada a indução da apoptose

em células T24 (GERHARDT et al, 2014). A concentração de boldina diminuiu de forma dose dependente a blastogênese em indivíduos normais e em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) (JARDIM, 2017). Estudos demonstraram, também, que a boldina age como anti-inflamatório causando redução dos níveis do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), do fator nuclear kappa b (NF- $\kappa$ b) e da interleucina 6 (IL-6) (NISHA et al, 2017).

### **3.3.8 Atividade antidiabética e anti-hipertensiva**

Estudos relatam efeito de redução de glicose plasmática pela boldina, que foi associado à sua ação citoprotetora na célula  $\beta$  pancreática e à prevenção da formação de produtos de peroxidação. Seu efeito antioxidante também tem efeito prevenindo alterações renais relacionadas ao diabetes (JARDIM, 2017). A boldina apresentou efeito protetor endotelial significativo em modelos animais de hipertensão e do diabetes *Mellitus*, e apoia-se o papel terapêutico complementar da boldina contra disfunções endoteliais associadas a essas enfermidades (LAU et al, 2015). Em conjunto, parece que a boldina pode exercer efeitos protetores no endotélio através de vários mecanismos, incluindo o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, inibindo a degradação por espécies reativas de oxigênio como descrito em doenças oxidativas relacionadas ao estresse (LAU et al, 2013).

### **3.3.9 Ação inibitória em algumas enzimas**

A boldina possui atividade inibitória para a enzima acetilcolinesterase, podendo ser utilizada em uma abordagem terapêutica para o tratamento farmacológico de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. A boldinareage com o sítio ativo da tirosinase, inibindo assim a atividade dessa enzima, indicando que a boldina é um potencial agente antipigmentação natural e fotoprotetor por sua atividade antioxidante (JARDIM, 2017).

## **3.4. Perfil toxicológico**

Estudos toxicológicos relacionados as plantas medicinais estão em evidencia. Dentre diversas plantas que causam efeitos tóxicos no organismo está o *Peumus boldus*, que contém substâncias potencialmente tóxicas. A mesma não é recomendada para uso prolongado e não deve ser usada durante a gravidez, pois apresenta ação abortiva e ocitóxica, sendo vetado seu

uso também em caso de obstrução das vias biliares e doenças hepáticas graves (ISOPPO, 2012).

Nos principais artigos encontrados sobre a toxicidade do *Peumus boldus*, pode-se compreender que essa se dá principalmente pela contaminação por microorganismos e metais pesados, ou pelos componentes moleculares naturais da espécie, possuindo efeito hepatotóxico e teratogênico/abortivo.

### **3.4.1 Presença de microorganismos e metais pesados**

As plantas comercializadas, incluindo as medicinais, estão sujeitas à presença de variados tipos de contaminantes, sendo a contaminação microbiológica de importância significativa na medicina, pois pode oferecer riscos potenciais à saúde dos usuários. Em função da origem da planta, diversos tipos de microorganismos podem estar presentes, desde bactérias até fungos, tendo como possíveis fontes de contaminação a poluição na água de irrigação, atmosfera, solo, condições da coleta, manipulação, secagem e estocagem. Estes são itens importantes a serem considerados no controle de produtos naturais, por permitirem a ocorrência de altos níveis de contaminação microbiana, por vezes envolvendo agentes patogênicos (SANTOS et al, 2013).

O boldo-do-Chile (*Peumus boldus*), comercializado em mercados e ervanários, apresentou contaminação fúngica, incluindo fungos toxicogênicos, em estudos realizados nas cidades de Curitiba, São Luís e Campinas (BOCHNER et al, 2012).

O consumo das plantas medicinais vem aumentando nas últimas décadas nas sociedades ocidentais, porém, a presença de fungos toxigênicos nestas plantas pode representar um risco em potencial de contaminação devido à produção de aflatoxinas e ocratoxinas. Entre os principais gêneros de fungos encontrados no Brasil estão: *Cladosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium* e *Rhizopus*. A presença destes fungos em fitoterápicos pode ser prejudicial à saúde humana, uma vez que estes podem causar micotoxicose, quando introduzidos por via oral ou outras doenças quando inalados. As micotoxinas são consideradas as substâncias naturais mais carcinogênicas conhecidas (PEREIRA et al, 2015).

Na pesquisa realizada por Pereira et al (2015) 12 amostras de plantas medicinais foram analisadas em relação ao nível de contaminação por fungos. De acordo com os resultados, foi verificado que 100% das amostras apresentaram contaminação fúngica, e 41,66% (5 amostras) apresentaram níveis acima do limite recomendado e 58,34% (7 amostras) estavam dentro dos padrões. Tanto a Farmacopéia Brasileira (2010) quanto a Farmacopéia Americana (2005) estabeleceram uma contaminação máxima por fungos de  $2 \times 10^2$  UFC/g por produto, para produtos para uso oral. A amostra de *Peumus boldus* estava com um nível de contaminação dentro dos valores aceitos pelas farmacopeia, com o número inferior a 25 UFC/g relativo apenas ao gênero *Fusarium*.

Já o estudo desenvolvido por Santos et al (2013) analisou amostras das espécies: *Peumus boldus* Molina (boldo), *Pimpinella anisum* L. (erva-doce) e *Matricaria chamomilla* L. (camomila). Neste, foi observado que todas as amostras de boldo apresentaram contaminação fúngica, contabilizando onze gêneros distintos. Os gêneros *Aspergillus* e *Microsporum* destacaram-se por terem sido encontrados em todas as amostras enquanto os demais fungos apresentaram-se em menor proporção.

Considerando-se as especificações adotadas para a enumeração da carga microbiana presente e pesquisa de microrganismos específicos, foi verificado que mais de 90% das espécies vegetais estavam em desacordo com um ou mais parâmetros microbiológicos. Esses dados sugerem que drogas vegetais podem ser consideradas produtos de alto risco, sendo necessário respeitar as medidas de controle higiênico-sanitário definidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para garantir sua qualidade e segurança, coleta, armazenamento e manipulação, até o produto final (RANGEL; BRAGANÇA 2009).

A utilização de chás com presença de fungos patogênicos pode acarretar danos à saúde do consumidor, dependendo da forma de preparo do chá e da quantidade de células viáveis dos microrganismos presentes na planta, antes e após o preparo (SANTOS et al, 2013).

Também, pode ocorrer a contaminação de plantas medicinais por metais pesados oriundos do solo, da água e do ar. O uso indevido de agrotóxicos no cultivo ou em plantações próximas contamina, não apenas com metais pesados, como também com organoclorados e organofosforados. Por outro lado, o cultivo orgânico, apesar de não deixar resíduos químicos

prejudiciais à saúde, propiciam maior nível de contaminação microbiológica do que o cultivo tradicional (BOCHNER et al, 2012).

Devido à importância das plantas medicinais e fitoterápicos e considerando a cadeia produtiva, a legislação brasileira foi recentemente atualizada com a publicação da RDC nº 10/2010, RDC nº 14/2010 e também da Instrução Normativa nº 5/2010 (Brasil, 2010b, c, d). A RDC nº 10/2010 prevê o registro de fitoterápicos e também estabelece uma lista de espécies vegetais - selecionadas de acordo com seu uso tradicional - padronizando, para cada espécie, as indicações terapêuticas, os métodos de uso, as quantidades a serem consumidas e cuidados e restrições a serem observados. Adicionalmente, foi determinado o limite máximo de carga para bactérias, fungos e aflatoxinas que possam estar presentes nesses produtos, conforme determinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Alguns outros controles recomendados são: a determinação da quantidade de outros contaminantes, como metais pesados, partes da própria planta que não são permitidas, outras plantas medicinais, entre outras (LEAL et al, 2013).

As plantas têm a capacidade de acumular metais essenciais ao seu crescimento e desenvolvidos a partir do solo e da água - como Mg, Fe, Ms, Zn, Cu, Mo e Ni. Algumas plantas ainda têm a capacidade de acumular metais que não têm nenhuma função biológica conhecida, como Hg, Cr e outros. O acúmulo excessivo de metais é tóxico para a maioria das plantas (LEAL et al, 2013).

No estudo desenvolvido por Leal et al (2013) a investigação de contaminantes nas amostras de plantas medicinais realizada pela técnica de Análise por Ativação Neutrônica (NAA-k0) confirmaram a presença de vários elementos químicos: Al, As, Au, Ba, Br, Ca, Ce, Cl, Co, Cr, Cs, Fe, Hf, Hg, K, La, Mg, Mn, Na, Rb, Sb, Sc, Se, Sm, Sr, Th, V e Zn - em uma ampla gama de concentrações nas plantas medicinais analisadas. Foram analisadas dez ervas, dentre essas o boldo-do-Chile (*Peumus boldus*). A análise mostrou a presença de vários elementos não essenciais para a saúde humana como: As, Au, Ba, Ce, Co, Cr, Cs, Hf, La, Rb, Sb, Sm, Sr, Th e V, em concentrações variando de 0,02 a 540 ( $mg.kg^{-1}$ ). Estas concentrações são, em geral, muito baixas quando comparadas com a concentração média de elementos essenciais para o corpo humano como Cl, Fe, K, Mg, Mn, Na e Zn, mas a diversidade de impurezas químicas encontradas, mesmo a baixos níveis de concentração, considerando o potencial de toxicidade crônica, reforça a necessidade de melhorar a

implementação de boas práticas por produtores e comerciantes, além da hipótese de falta de controle de qualidade em produtos vegetais.

### **3.4.2 Hepatotoxicidade**

Um relato de hepatotoxicidade atribuído ao consumo de extrato de boldo foi descrito por Piscaglia *et al.* (2005), no qual um homem de oitenta e dois anos apresentou aumento nos níveis de transaminases e  $\alpha$ -glutamil transferase após consumo de um laxante contendo extrato de folhas de boldo. Com a parada do uso do laxante, os níveis de transaminases voltaram ao normal em duas semanas enquanto o nível de  $\alpha$ -glutamil transferase normalizou-se em seis meses. A correlação entre o extrato de boldo e o efeito observado foi estabelecida, pois o paciente já tomava esse laxante há alguns anos e os níveis das enzimas hepáticas só se alteraram quando a fórmula do produto foi alterada, incluindo o extrato de boldo (RUIZ et al, 2008).

### **3.4.4 Teratogenicidade**

Todas as plantas possuem princípios ativos e assim se não utilizada, dosagem, preparação e via de administração adequada poderão causar transtornos a um indivíduo, dentre eles o aborto e efeitos teratogênicos. Há riscos para o surgimento de deformações congênitas, em casos de tentativas de aborto malsucedidas. Os prejuízos do uso inadequado de plantas medicinais na gestação devem ser um alerta não só para mulheres em idade reprodutiva, mas também para os profissionais da área da saúde, pois exercem importante papel na prevenção de efeitos indesejáveis produzidos por plantas. Mulheres grávidas, geralmente, não avisam seus médicos sobre o uso de plantas medicinais, o que pode comprometer a sua saúde (JARDIM, 2017).

Considerando que a reprodução do ser humano passa por diversas etapas e ciclos complexos, devemos considerar que seu processo pode ser alterado e acarretar danos tanto ao feto como a mãe, e isso na maioria das vezes está relacionado com interferência de agentes químicos, principalmente nas fases iniciais da gestação – nos três primeiros meses (DAMASCENO et al, 2008).

Essa necessidade, que muitas gestantes têm de buscar alívio para os seus sintomas, gera grande preocupação quando produtos de escolha recaem sobre as plantas medicinais de uso corriqueiro pela população, tendo em vista que a maioria das usuárias desconhece os efeitos adversos oriundos dessa prática (MUCURY, 2008).

O Rio de Janeiro é o único Estado Brasileiro que possui uma legislação sobre a utilização de plantas medicinais por mulheres grávidas. A Resolução da Secretaria de Estado de Saúde/RJ N° 1757, leva em conta o potencial tóxico, teratogênico e abortivo de diversas espécies vegetais medicinais e visa a esclarecer a população em geral e aos profissionais de saúde sobre o risco do uso indiscriminado de espécies medicinais. Ainda, contraindica o uso interno de drogas vegetais medicinais durante o primeiro trimestre de gestação e lactação, cujos efeitos toxicológicos não tenham sido investigados, bem como de produtos que tenham efeitos tóxicos comprovados (BORGES; OLIVEIRA, 2015).

As informações sobre os possíveis usos das plantas medicinais e seus efeitos tóxicos, principalmente quando utilizadas durante o período gestacional, são muitas vezes escassas e contraditórias. *Peumus boldus* é utilizada durante a gestação para diminuir efeitos desagradáveis da gestação como náuseas, cólicas uterinas e constipação, e contraditoriamente também é dita a terceira planta mais utilizada como emenagoga/abortiva, de acordo com um estudo realizado no Serviço Pré-natal do SUS (Sistema Único de Saúde do Brasil); tendo a boldina, seu principal alcaloide, demonstrando atividade abortiva em altas doses. Desse modo, a realização de ensaios de avaliação toxicológica é de extrema importância (JARDIM, 2017).

No estudo de Souza Maria et al (2013) foi aplicado questionários em 48 mulheres sobre o uso de plantas medicinais no período gestacional. Com base no resultado outras espécies conhecidas pelo uso popular como abortivas, foram selecionadas 6 plantas, dentre elas o boldo-do-Chile (*Peumus boldus*). 75% das participantes alegaram fazer uso de plantas medicinais. A grande maioria das mulheres (74%) afirmou obter o conhecimento das propriedades medicinais das plantas empregadas através de familiares e amigos, enquanto 23% obtiveram a informação em livros. No período gestacional, a mulher é particularmente sensível à influência de orientações e “conselhos” de familiares e amigos sobre “remédios caseiros”, considerados úteis à sua saúde (RANGEL; BRAGANÇA 2009). A planta medicinal mais consumida e citada pelas entrevistas foi o boldo (42%). Os dados indicaram que as plantas medicinais citadas são principalmente utilizadas para amenizar dores

estomacais ou como digestivos (53%), para resfriados (23%), cólicas (4%) ou para menstruar (2%) (SOUZA MARIA et al, 2013).

No trabalho documentado por Pontes (2012) 64 gestantes foram entrevistadas. Destas, 16 (25%) fizeram uso de algum tipo de planta medicinal. Todas as 9 plantas medicinais citadas pelas gestantes foram consideradas contraindicadas, sendo o boldo (62,5%), erva-cidreira (18,75%) e canela (12,5%) as mais utilizadas na forma de chás. Constipação (53,33%), má digestão (19,96%), dor (6,66%), febre (6,66%) e ansiedade e agitação (6,66%) foram algumas das motivações para o uso destas plantas medicinais.

De acordo com a pesquisa desenvolvida por Silva et al (2010), ao serem questionadas sobre os principais efeitos tóxicos das plantas que elas citaram como abortivas, quase três quartos das gestantes mostraram não ter nenhum conhecimento sobre os vegetais em questão. As partes das plantas utilizadas são as folhas, cascas, raízes, flores e a planta inteira, sendo empregadas para o preparo de garrafadas e chás e todas elas usadas em doses altas para a prática do aborto.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão regulador para registro de medicamentos fitoterápicos para uso humano e prevê a realização de estudos de toxicidade pré-clínica. Os estudos de toxicologia pré-clínica para fitoterápicos incluindo toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas (longa duração), ensaios de genotoxicidade e avaliação toxicológica de medicamentos fitoterápicos de uso tópico. Os ensaios de toxicidade reprodutiva estão previstos quando o medicamento for indicado para administração de longa duração ou para gestantes. (JARDIM, 2017).

Os estudos mais utilizados para estas avaliações são divididos em três segmentos, adaptando-se as normas da ANVISA com as normas internacionais guiadas pela *Environmental Protection Agency* (EPA) e recomendada pela OECD e pela FDA: Segmento I “Toxicidade crônica e reprodutiva” pela avaliação de efeitos sobre a fertilidade de machos e fêmeas antes e durante o acasalamento; Segmento II “Toxicidade pré-natal – estudo de teratogenicidade”, com exposição da progênie durante a fase de organogênese; e Segmento III “Toxicidade peri e pós-natal” onde são avaliados os efeitos sobre o desenvolvimento pré e pós-natal de progênies expostas durante as fases de desenvolvimento fetal e lactação (JARDIM, 2017).

O estudo realizado por Jardim (2017) objetivou avaliar os efeitos do alcaloide boldina sobre fêmeas tratadas durante o período gestacional e seus efeitos sobre o desenvolvimento da progênie exposta durante as fases de desenvolvimento fetal. Foram encontradas alterações no desempenho reprodutivo das fêmeas quanto as taxas de gestação, fertilidade, perdas ao nascimento, pré e pós implantação, e mortes ao nascimento e pós-natais. Também, houveram alterações nas proles de fêmeas tratadas com boldina no período gestacional, em seu desempenho nos testes de reflexos (teste de endireitamento, geotaxia e agarrar), físico (abertura de olhos) e reprodutivo (abertura vaginal, descida de testículos e separação prepucial), assim como alteração no peso de órgãos de machos e fêmeas, na produção de espermatozoides e no percentual de espermatozoides com alteração (anormais). Concluiu-se, portanto, que o uso da boldina e conseqüentemente do chá de *Peumus boldus* deve ser evitado durante o período gestacional.

Os cuidados na utilização de *P. boldus*, especialmente durante a gestação, devem ser reforçados. Estudos pré-clínicos realizados em ratas demonstraram significativas alterações anatômicas e nos blastocistos, bem como atividade abortiva, quando extratos do boldo-do-chile foram administrados durante a gestação. O provável mecanismo para explicar o aumento da perda embrionária, seria um efeito relaxante sobre a mobilidade tubária, interferindo, assim, no transporte do embrião ao útero e sua posterior implantação (ALMEIDA, 2000 apud PONTES, 2012). Diante disso, a utilização de chás durante a gravidez tem suas restrições, uma vez que dada a variabilidade individual, algumas gestantes podem ser mais sensíveis a menores concentrações do produto vegetal utilizado, ou seja, o grau de toxicidade depende da dosagem e da fisiologia do organismo analisado (VASCONCELOS, 2009).

Entre os recursos abortifacientes mais comumente utilizados estão os chás e infusões de plantas medicinais. Existem também controvérsias sobre o efeito teratogênico das ervas medicinais, não apenas pela falta de comprovação científica, mas também pelas interações com outros remédios e a procedência dessas ervas. Dessa forma, o uso indiscriminado de plantas medicinais por gestantes é um problema de saúde pública, uma vez que as gestantes fazem o uso de plantas medicinais sem saber os possíveis efeitos causados por esse tipo de terapia (RODRIGUES et al, 2011).

### 3.5 Uso irracional de plantas medicinais e fitoterápicos

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS aceita a premissa de que não deve ser subestimado o conhecimento popular sobre plantas medicinais. Afirma ainda que este só deva ser repassado depois da confirmação das propriedades atribuídas às plantas e do estabelecimento do uso seguro. Embora haja preocupação explícita com a disseminação do uso de plantas medicinais pela população, ainda permanecem presentes as práticas tradicionais de dispensação das mesmas, que são adquiridas através do comércio popular (BOCHNER et al, 2012).

A crença de que medicamentos à base de plantas são isentos de riscos à saúde faz parte da bagagem cultural da população afeita ao seu uso: “*o que vêm da terra não faz mal*”. No entanto, o potencial tóxico, as características específicas do usuário, a possibilidade de contaminação e a falta de regulamentação constituem fatores de risco para a ocorrência de reações adversas, intoxicações e outras complicações decorrentes de seu uso (LANINI et al, 2009).

A influência da imprensa na difusão de informações errôneas sobre os efeitos das plantas medicinais é muito grande e, além disso, sem qualquer controle na maioria dos países. Os meios de comunicação influenciam tanto na demanda da população por espécies, como também nas indicações terapêuticas prestadas pelos comerciantes de plantas medicinais (BOCHNER et al, 2012).

Portanto, é necessário e fundamental que se desmistifique que simplesmente pelo fato das plantas serem de origem natural são saudáveis e não apresentam riscos à saúde. Há, portanto, de se ter em mente que, pelo contrário, estas contêm muitas vezes dezenas de princípios ativos, que podem, como uma substância de origem sintética, gerar efeito farmacológico (FUKUMASU et al, 2008).

O uso indiscriminado de plantas no tratamento de doenças deve ser visto com mais atenção pelas pessoas. Plantas aparentemente inofensivas e utilizadas como medicamento são comprovadamente perigosas dependendo da forma com que são administradas. Esse perigo está mais presente quando a pessoa concilia o uso com remédio indicado pelo médico para tratamento de doenças (CARDOSO et al, 2013). Esta associação entre um medicamento e a

planta medicinal pode originar interações medicamentosas prejudiciais ao organismo do consumidor.

### 3.6 Interações medicamentosas

De acordo com Futuro (2004 apud CARDOSO et al, 2013), interações medicamentosas são respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos, são alterados pela sua administração concomitante. Essas interações não são observadas somente com substâncias químicas sintetizadas (medicamentos alopáticos), mas também com aquelas presentes em plantas que são empregadas na preparação de chás, xaropes caseiros e medicamentos fitoterápicos. Usar medicamentos fitoterápicos sem orientação adequada de um profissional da área da saúde pode ser um risco. Isto ocorre porque esses medicamentos podem sofrer interações com outros fitoterápicos e/ou alopáticos. Esta interação pode ocorrer de três formas: um pode potencializar a ação de outro, pode ocorrer também perda de efeitos por ações opostas, ou ainda, a ação de um medicamento pode alterar a absorção, transformação no organismo ou a excreção de outro fármaco.

Considera-se que grande parte das interações medicamentosas que resultam em efeitos colaterais ou mesmo na morte do paciente acontecem devido a alterações relacionadas à farmacocinética, isto é, devido a alterações na absorção, distribuição, biotransformação e/ou eliminação do determinado medicamento (FUKUMASU et al, 2008).

Há interações medicamentosas do boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina) com anticoagulantes orais, como a varfarina, ocasionando aumento do risco de sangramento por efeito anticoagulante do fitoterápico devido à redução na síntese de tromboxano A, o que promoveria aumento do tempo de protrombina (CARDOSO et al, 2013). Com alguns medicamentos hepatotóxicos, como a carbamazepina, diclofenaco e paracetamol, existe um consenso de que o fitoterápico pode produzir exarcebação da hepatotoxicidade quando associado a fármacos com igual dinâmica (SALVI et al, 2008).

São escassos os trabalhos que avaliaram os efeitos tanto de extratos brutos de *Peumus boldus* como da boldina sobre enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. O único estudo encontrado, o qual está diretamente arrolado com enzimas do citocromo p450, mostrou que a boldina não apresentou efeito sobre a CYP2E1. Logo, são necessários mais trabalhos

para caracterizar se a boldina ou outras substâncias presentes no boldo podem levar a interações medicamentosas (FUKUMASU et al, 2008).

Portanto, um passo importante no estudo dos fitoterápicos e plantas medicinais é o de avaliar a possibilidade destes em gerar interações medicamentosas, já que na grande maioria das vezes estes são utilizados justamente para inibir os efeitos colaterais da alopatia (FUKUMASU et al, 2008).

## 4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura dos últimos onze anos acerca de estudos de revisão bibliográfica, trabalhos documentais, estudos *in vivo*, estudos *in vitro*, estudos de caso e estudo laboratorial sobre o consumo do boldo-do-Chile e seus componentes, implicando seu potencial tóxico e nas interações medicamentosas que essa planta medicinal pode estar envolvida. Os dados foram coletados através do levantamento das produções científicas e demais materiais produzidos em território nacional e internacional.

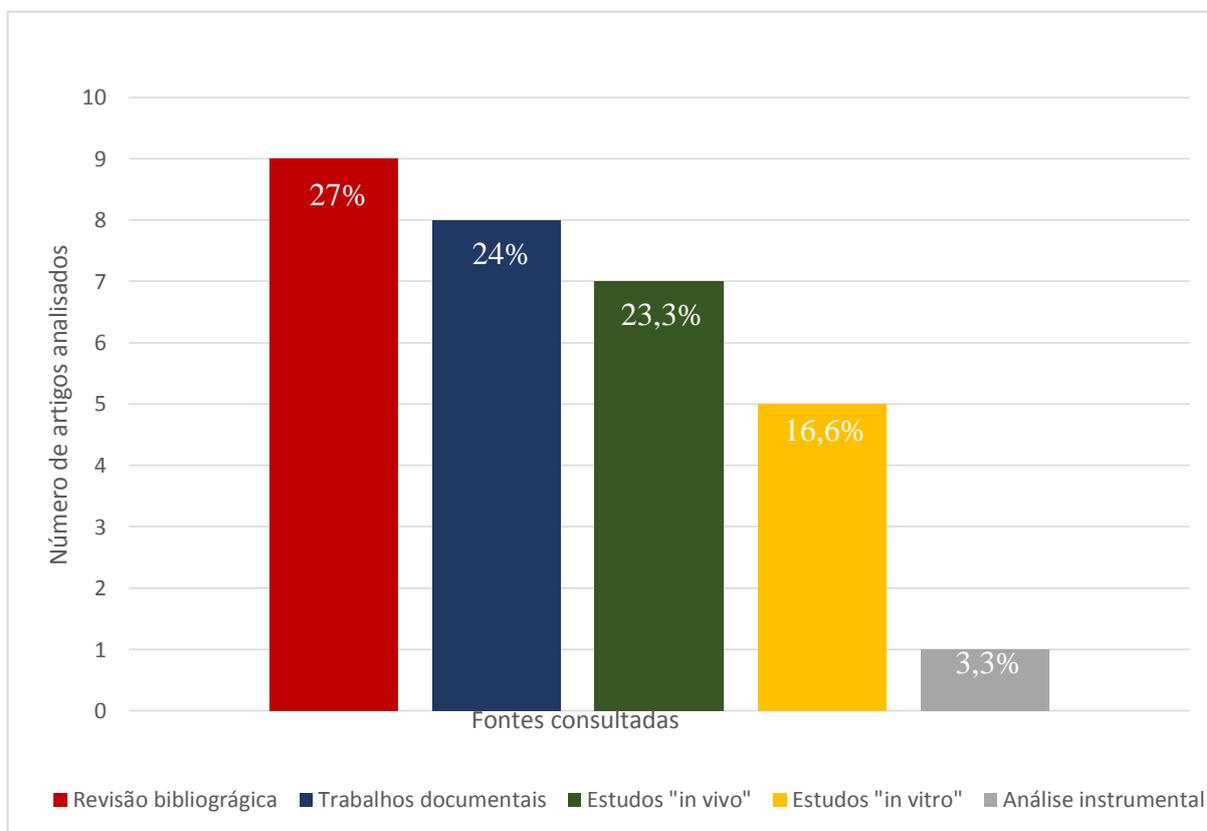
Definido o objeto de estudo, a busca foi conduzida por meio de levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Google Acadêmico. Foram utilizadas as palavras-chaves de acordo com os descritores em ciências da Saúde (DeCS): *Peumus boldus* Molina; Toxicidade; e Interações medicamentosas.

Os critérios de inclusão foram: ter sido publicado no período entre 2008 e 2019, englobar a temática, os trabalhos que se encontram disponíveis na íntegra para leitura; publicação no formato de artigo científico e publicações relacionadas aos objetivos propostos pelo presente estudo.

Realizou-se uma leitura exploratória para avaliar se o artigo interessava a pesquisa de acordo com os itens de inclusão descritos. Nesses textos selecionados foi feita uma leitura com a intenção de organizar as informações para que possibilitassem as respostas aos problemas da pesquisa e por fim feita uma leitura interpretativa correlacionando as conclusões que os autores apresentaram em seus trabalhos.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 30 artigos, utilizando os critérios de inclusão, observando principalmente, o título, metodologia, objetivos e conclusões. Desses artigos, 9 foram revisão bibliográfica, 8 de trabalhos documentais, 7 foram estudos “in vivo”, 5 estudo “in vitro” e 1 análise instrumental, como podemos observar na figura 1.



**Figura 1: Total de artigos analisados**

Com relação aos artigos analisados, os dados apontam para os seguintes resultados:

Os artigos de revisão bibliográfica analisados apresentam diferentes abordagens. Há aqueles que investigam quais medicamentos o *Peumus boldus* pode apresentar interação, sendo os medicamentos anticoagulantes e hepatotóxicos os mais mencionados; outros trabalhos investigam os potenciais toxicológicos da planta, tendo sido seu efeito teratogênico/abortivo bastante caracterizado. Ainda, há artigos mais direcionados a investigação do comportamento humano quanto ao consumo do boldo, sendo esta uma das plantas medicinais mais utilizadas pela população.

Quadro 2. Artigos analisados com metodologia de revisão bibliográfica.

TÍTULO E AUTOR(ES)	OBJETIVO	CONCLUSÕES
<b>Potenciais interações entre medicamentos e plantas medicinais.</b> ALVES, L.P et al, 2018	Realizar um levantamento sobre as principais interações entre fármacos e plantas medicinais	<i>Peumus boldus</i> interage com anticoagulantes e antiplaquetários por inibir a formação do tromboxano A2
<b>Plantas medicinais: cultura popular versus ciência.</b> ARGENTA, S.C et al, 2011	Sistematizar e divulgar os resultados oriundos da pesquisa científica sobre o uso das 48 plantas mais usadas na medicina popular do Rio Grande do Sul	<i>Peumus boldus</i> está entre as 48 plantas medicinais mencionadas, sendo utilizada para tratamento da dor hepática
<b>Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão.</b> BORGES, R.A.M; OLIVEIRA, V.B, 2015	Avaliar riscos do uso de plantas medicinais utilizadas durante a gestação e amamentação	<i>Peumus boldus</i> pode ser responsável por alterações anatômicas e nos blastocistos, bem como alguma atividade abortiva
<b>Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos.</b> CARDOSO, C. M. Z et al, 2013	Realizar um levantamento sobre as principais interações entre fármacos e plantas medicinais, para disponibilizar a cartilha aos profissionais de saúde	Boldina interage com anticoagulantes, causando inibição da agregação plaquetária
<b>Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer.</b> FUKUMASU, H et al, 2008	Analisar as interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais com outros medicamentos, em especial os quimioterápicos	Poucos trabalhos avaliaram os efeitos do <i>Peumus boldus</i> sobre enzimas relacionadas à biotransformação. Um estudo mostrou que a boldina não apresentou efeito sobre a CYP2E1. Porém, são necessários mais trabalhos para caracterizar se o boldo pode levar a interações com quimioterápicos
<b>TELEFARMÁCIA– Viabilização da capacitação de profissionais de saúde na identificação de</b>	Avaliar as interações medicamentosas entre a lista de interesse de medicamentos fitoterápicos do SUS e a	O boldo apresenta interação com anticoagulantes orais, aumentando o risco de sangramento; e com medicamentos

<b>interações entre plantas medicinais e medicamentos.</b> MANICA, G et al, 2010	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME)	hepatotóxicos, como o paracetamol, produzindo exacerbação do dano ao fígado
<b>Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais.</b> RODRIGUES, H. G et al, 2011	Levantar informações sobre plantas e os possíveis efeitos teratogênicos, embriotóxicos e abortivo	As folhas do boldo são capazes de causar efeitos teratogênico e abortivo
<b>Farmacologia e toxicologia do <i>Peumus boldus</i> e <i>Baccharis genistelloides</i>.</b> RUIZ, A.L et al, 2008	Apresentar estudos realizados sobre o boldo e a carqueja, procurando enfatizar os efeitos benéficos e as limitações de uso recomendadas pelos efeitos tóxicos	O consumo de chá de boldo deve ser feito com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez e no uso por tempo prolongado, uma vez que há grandes indícios de teratogenia e hepatotoxicidade. Na realidade, o chá dessa espécie deve ser proibido para gestantes
<b>O uso de fitoterápicos e plantas medicinais no cuidado de crianças: o papel do enfermeiro.</b> SANTOS, A.A, 2015	Reunir dados existentes na literatura sobre o uso de plantas medicinais e seus riscos no cuidado de crianças, e a atuação do enfermeiro na orientação quanto ao uso indiscriminado	<i>Peumus boldus</i> foi uma das plantas mais citadas pelas crianças e que se usadas de forma inadequada podem ser nocivas

Diferentemente dos trabalhos de revisão bibliográfica, os artigos de pesquisa documental exigiram que os pesquisadores fossem a campo para que o uso e comercialização do boldo em determinada comunidade pudesse ser investigada. Nestes trabalhos foi descoberto que principalmente as gestantes, bem como idosos e, até mesmo, raizeiros fazem uso e comercialização desta planta medicinal sem saber dos malefícios que a mesma pode causar ao organismo humano.

**Quadro 3. Artigos analisados com metodologia de estudos de trabalho documental.**

TÍTULO E AUTOR(ES)	OBJETIVO	CONCLUSÕES
<p><b>Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil.</b> BOCHNER, R et al, 2012</p>	<p>Levantar a produção científica existente sobre os problemas associados às etapas da cadeia produtiva de plantas medicinais e discutir os problemas relacionados à carência de estudos para comprovar a eficácia farmacológica e a ausência de riscos toxicológicos, bem como a prática de autodiagnóstico</p>	<p>Foi descoberto que a ANVISA aponta contra indicações para o boldo. No estudo, houveram relatos de problemas de identificação na coleta e comercialização dessa planta. Ainda, a secagem e o armazenamento inadequado pode promover contaminação e perda dos princípios ativos do boldo</p>
<p><b>Plantas utilizadas como abortivas no município de Bom Jardim-PE.</b> DA SILVA, J.N et al, 2010</p>	<p>Verificar o perfil das mulheres que usaram plantas para fins abortivos, catalogar as plantas e constatar se estas realmente possuem efeito abortivo</p>	<p>Das plantas utilizadas pelas gestantes, o boldo não constava na lista dos citados. Porém a boldina foi documentada como princípio ativo potencialmente abortivo no estudo</p>
<p><b>Avaliação do conhecimento popular do <i>Peumus boldus</i> em uma região do estado de Santa Catarina, visando seus aspectos terapêuticos e toxicológicos.</b> ISOPPO, T.R, 2012</p>	<p>Avaliar o conhecimento da população do município de Sombrio-SC sobre o boldo-do-Chile.</p>	<p>Poucos dos entrevistados reconheceram <i>Peumus boldus</i> como verdadeiro boldo-do-Chile. No entanto, há necessidade de maior conhecimento sobre esta planta utilizadas popularmente</p>
<p><b>O que vêm da terra não faz mal: relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP.</b> LANINI, J et al, 2009</p>	<p>Identificar e descrever as possíveis reações adversas, bem como casos de intoxicações e outros problemas decorrentes do uso de plantas medicinais</p>	<p>Um caso de intoxicação por <i>Peumus boldus</i> foi relatado pelos raizeiros. Neste, o uso do boldo produziu sinais e sintomas de alucinação no usuário</p>
<p><b>Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação.</b> PONTES, S.M, 2012</p>	<p>Investigar quais plantas medicinais são utilizadas por gestantes do município de Cuité-PB e correlacionar a utilização destas com a possibilidade de aborto</p>	<p>Dentre as entrevistas, 25% fizeram uso de alguma planta medicinal. O boldo foi a planta mais utilizada pelas gestantes (62,5%). Sabendo dos possíveis efeitos abortivos da espécie, a utilização de chás durante a gestação tem suas</p>

		restrições
<b>Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais.</b> RANGEL, M.; BRAGANÇA, F. C. R., 2009	Analisar representações formadas sobre o uso de plantas medicinais por gestantes em tratamento ambulatorial	Dentre as entrevistas, 57% fizeram uso de alguma planta medicinal. O boldo foi a segunda planta mais utilizada pelas gestantes (41%). Verificaram-se dificuldades de identificação e administração segura das plantas e um certo grau de mistificação, além do uso de substâncias ineficazes e potencialmente tóxicas
<b>Uso de plantas medicinais e conduta terapêutica utilizadas por idosos de uma unidade básica de saúde do município de Gurupi-Tocantins.</b> RIBEIRO, L.U et al, 2014	Verificar se o uso de plantas medicinais e a conduta terapêutica utilizada pelos idosos da Unidade Básica de Saúde (UBS) do município de Gurupi – TO são adequados ou oferecem riscos à saúde	Os idosos estão associando o uso de plantas medicinais ao tratamento convencional e de forma indiscriminada, o que pode levar a interações medicamentosas de risco à saúde. O uso também vem em substituição à terapêutica prescrita pelo médico, sem comunicação ao profissional da área da saúde. O boldo foi citado por 3 pacientes do estudo
<b>Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE.</b> SOUZA MARIA, N. C. V et al, 2013	Avaliar o índice de consumo de plantas medicinais por mulheres de uma Unidade Básica de Saúde (UBS), na tentativa de identificar quais as espécies mais frequentemente ingeridas inclusive em período gestacional	Dentre as entrevistas, 75% fizeram uso de alguma planta medicinal. O boldo foi a planta mais utilizada pelas gestantes (42%). Análises visuais comparativas mostraram a ausência de controle de qualidade nas amostras de plantas medicinais

Os estudos *in vivo*, em sua maioria, foram realizados utilizando ratos. Foi descoberto que o boldo pode fornecer proteção ao fígado e endotélio. Porém, há artigos que apresentam resultados opostos: No trabalho desenvolvido por Jardim (2017) descobriu-se alterações provocadas pelo uso do boldo que podem causar teratogenicidade/aborto, bem como alterações no desempenho reprodutivo. Em contrapartida, Mello *et al.* (2009), diz que o uso de uma formulação fitoterápica que contém o boldo-do-Chile não causou efeitos danosos à ratas durante o período de gestação; De modo semelhante, Comiran (2009) afirma que a boldina possui capacidade de produzir neuroproteção. Porém, Mejía-Dolores *et al.* (2014) diz

que ratos que receberam administração do boldo apresentaram diminuição no tempo de latência e perda de neurônios dopaminérgicos.

**Quadro 4. Artigos analisados com metodologia de estudos “in vivo”.**

<b>TÍTULO E AUTOR(ES)</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>CONCLUSÕES</b>
<b>Investigação do efeito neuroprotetor do alcalóide boldina sobre a morte celular induzida pela privação de oxigênio e glicose em culturas organotípicas de hipocampo de rato. COMIRAN, R.A, 2009</b>	Investigar o efeito neuroprotetor da boldina em ratos	Nas concentrações de 100 e 250µM a boldina é capaz de reduzir a morte celular após privação de oxigênio e glicose em ratos
<b>Efeito da infusão do boldo (<i>Peumus boldus</i> Molina) na lipoperoxidação induzida pela cisplatina no fígado de ratos. FERNÁNDEZ, J et al, 2009</b>	Avaliar o dano oxidativo induzido pela cisplatina no tecido hepático de camundongos e investigar o possível efeito protetor das folhas de boldo, bem como da boldina e catequina	O pré-tratamento com infusão de folhas de boldo, com boldina e catequina diminuíram significativamente ( $p < 0,05$ ) a lipoperoxidação induzida pela cisplatina em relação ao grupo tratado apenas com cisplatina. Os resultados sugerem que a infusão de boldo está atuando como um protetor em relação ao dano hepático oxidativo
<b>O efeito do extrato aquoso do <i>Peumus boldus</i> na proliferação de hepatócitos e função hepática em ratos submetidos a hepatectomia expandida. FIGUEIREDO, M.B.G.A et al, 2016</b>	Verificar o efeito do extrato aquoso do <i>Peumus boldus</i> na resposta proliferativa das células do fígado após hepatectomia parcial (70%) em ratos	A administração de <i>Peumus Boldus</i> exerce efeito positivo significativo na regeneração hepática após 24h em ratos submetidos à hepatectomia parcial, mantendo a função hepática inalterada
<b>Avaliação da administração do alcaloide boldina em ratas Wistar durante o período gestacional sobre variáveis reprodutivas e comportamentais. JARDIM, L.H, 2017</b>	Avaliar os efeitos do alcaloide boldina sobre ratas tratadas durante o período gestacional e sobre o desenvolvimento da progênie exposta durante as fases de desenvolvimento fetal	Houve alterações no desempenho reprodutivo das ratas quanto as taxas de gestação e fertilidade e quanto as perdas ao nascimento e mortes ao nascimento e pós-natais. Ainda, houve alterações nas proles de fêmeas tratadas com boldina no período

		gestacional, em seu desempenho nos testes de reflexos, físico e reprodutivo
<b>Boldina melhora a função endotelial em camundongos diabéticos db/db através da inibição da cascata de estresse oxidativo BMP4 mediada por angiotensina II.</b> LAU, Y.S et al, 2013	Investigar a hipótese de que o tratamento in vivo e in vitro com boldina melhora a disfunção endotelial em camundongos diabéticos	A boldina parece poder exercer efeitos protetor no endotélio através de vários mecanismos
<b>Efeito neurotóxico do extrato aquoso do boldo (<i>Peumus boldus</i>) em um modelo animal.</b> MEJÍA-DOLORES, J.W et al, 2014	Avaliar o efeito neurotóxico produzido por <i>Peumus boldus</i> em ratos	Foi observado a diminuição no tempo de latência e perda de neurônios dopaminérgicos em ratos que receberam administração do extrato aquoso do boldo
<b>Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo <i>Aloe ferox</i>, <i>Quassia amara</i>, <i>Cynara scolymus</i>, <i>Gentiana lutea</i>, <i>Peumus boldus</i>, <i>Rhamnus purshiana</i>, <i>Solanum paniculatum</i> e <i>Valeriana officinalis</i>.</b> MELLO, J.R.B et al, 2009	Investigar os potenciais efeitos tóxicos da formulação fitoterápica Lipotrom® em doses repetidas quando administrada por via oral a ratas e ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, machos e fêmeas	Os resultados, interpretados em conjunto, mostraram que o Lipotrom® não causou efeitos tóxicos quando administrada por via oral em doses repetidas durante 44 dias às ratas Wistar, incluindo gestação e lactação, em ratos Wistar, e em coelhos Nova Zelândia por 30 dias, em dose 10 vezes maiores que as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. A formulação fitoterápica pode ser considerada relativamente inócua

Os estudo *in vitro* foram desenvolvidos principalmente através da utilização de placas de Petri, onde foram encontradas atividades antifúngica, antiviral e antibacteriana do *Peumus boldus*.

Quadro 5. Artigos analisados com metodologia de estudos “in vitro”.

TÍTULO E AUTOR(ES)	OBJETIVO	CONCLUSÕES
<p><b>Atividade fungistática de óleos essenciais extraídos do <i>Peumus boldus</i> Mol. <i>Laureliopsis philippiana</i> (Losser) Schodde and <i>Laurelia sempervirens</i> Tul. (Chilean Monimiaceae).</b> BITTNER, M et al, 2009</p>	<p>Determinar os componentes químicos e o potencial fungistático dos óleos essenciais de três espécies de plantas nativas do Chile (<i>Peumus boldus</i>, <i>Laureliopsis philippiana</i>, e <i>Laurelia sempervirens</i>)</p>	<p><i>Peumus boldus</i> possui 13 tipos de óleos essenciais, tendo o acaridol como principal. Esta espécie apresentou atividade fungistática contra 4 tipos de fungos: <i>Phragmidium violaceum</i>, <i>Fusarium oxysporum</i>, <i>Pythium irregulare</i> e <i>Rhizoctonia solani</i></p>
<p><b>Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino.</b> KAZIYAMA, V. M et al, 2012</p>	<p>Pesquisar produtos naturais provenientes de plantas medicinais disponíveis comercialmente que apresentem atividade antiviral sobre herpesvírus suíno (SuHV-1) e bovino (BoHV-1)</p>	<p>O extrato aquoso do boldo apresentou uma porcentagem de inibição de 98% para SuHV-1 e de 99% para BoHV-1. Já o extrato etanólico obteve uma porcentagem de inibição de 0% para SuHV-1 e de 68% para BoHV-1. Porém, o extrato etanólico do boldo se mostrou o mais citotóxico de todos os extratos (62,5 <math>\mu\text{g.mL}^{-1}</math>)</p>
<p><b>Perfil químico e atividade antimicrobiana do extrato do boldo (<i>Peumus boldus</i> Molina) obtido por extração de dióxido de carbono comprimido.</b> MAZUTTI, M et al, 2008</p>	<p>Avaliar o efeito de variáveis de extração de processo (temperatura, pressão e densidade de solventes) sobre o perfil químico e a atividade antimicrobiana de extratos de folhas de boldo</p>	<p>A maior atividade antimicrobiana dos extratos de boldo foi verificada para as bactérias Gram-positivas <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>; e para as bactérias gram-negativas <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella choleraesuis</i>, <i>Shigella sonnei</i> e <i>Shigella flexneri</i></p>
<p><b>Isolamento e identificação de fungos toxigênicos e não-toxigênicos em amostras de plantas medicinais adquiridas no mercado.</b> PEREIRA, C. G et al, 2015</p>	<p>Avaliar a presença de fungos produtores de micotoxinas em plantas comercializadas na cidade de Lavras - MG</p>	<p>Na amostra do boldo foi encontrado o fungo do gênero <i>Fusarium</i>. Porém, os níveis de contaminação era abaixo de 25 UFC/g, estando dentro dos níveis aceitos pelas organizações fiscalizadoras</p>
<p><b>Contaminação fúngica de plantas medicinais</b></p>	<p>Avaliar a qualidade microbiológica quanto à</p>	<p>Para o boldo foram detectados os seguintes</p>

<b>utilizadas em chás.</b> SANTOS, R.L et al, 2013	presença de fungos filamentosos em amostras vegetais comercializadas na cidade de Campina Grande-PB	gêneros de fungos de acordo com o número de amostras contaminadas: <i>Aspergillus</i> e <i>Microsporum</i> (100%); <i>Penicillium</i> e <i>Fonsecaea</i> (33,3%); <i>Exophiala</i> e <i>Syncephalastrum</i> (22,2%); <i>Curvularia</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Mucor</i> , <i>Alternaria</i> . E <i>Phialophora</i> (11,1%)
---	---	--

O artigo mostrou a presença de vários elementos químicos presentes em amostras de plantas medicinais, inclusive o *Peumus boldus*, que na ingestão à longo prazo são nocivos ao organismo humano.

#### Quadro 6. Artigos analisados com metodologia de análise instrumental.

TÍTULO E AUTOR(ES)	OBJETIVO	CONCLUSÕES
<b>Determinação de metais em plantas medicinais altamente consumidas no Brasil.</b> LEAL, A.S et al, 2013	Investigar a presença de contaminantes nas amostras de plantas medicinais, usando a técnica de Análise por Ativação Neutrônica	A análise mostrou a presença de vários elementos não essenciais para a saúde humana como: As, Au, Ba, Ce, Co, Cr, Cs, Hf, La, Rb, Sb, Sm, Sr, Th e V

## 6 CONCLUSÃO

Apesar do fato que diversas plantas medicinais já foram amplamente estudadas, tanto suas propriedades farmacológicas, quanto seus efeitos tóxicos, estas podem apresentar ainda carência de investigações em aspectos específicos.

Quanto à utilização de chá de boldo, estudos que abordam o perfil toxicológico de plantas medicinais sugerem que o uso dessa planta deve ser feito com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez e no uso por tempo prolongado, uma vez que há grandes indícios de teratogenia e hepatotoxicidade.

Ainda, a associação de duas terapias, como a utilização de um medicamento sintético e uma planta medicinal, é um assunto que preocupa a comunidade médica.

Diante do aqui exposto, fica claro que os riscos relacionados ao uso de plantas medicinais são um problema de saúde pública que está em crescimento. Sendo assim, são necessários maiores estudos a fim de explorar os potenciais terapêuticos e verificar a toxicidade e possíveis riscos relacionados às plantas medicinais utilizadas pela população. Nota-se também a necessidade de orientar e monitorar o consumo de plantas medicinais por parte da população, a fim de tornar seu consumo mais racional e, deste modo, minimizar os riscos à comunidade usuária.

## 7 REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/orientacao\\_RDC48.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/orientacao_RDC48.pdf). Acessado em 30 de mar. 2019

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N° 95, De 11 De Dezembro De 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/bula\\_padronizadas\\_fitoterapicos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/bula_padronizadas_fitoterapicos.pdf). Acessado em 04 de abr. 2019

ALVARENGA, F.C.R.; GARCIA, E. D. F.; BASTOS, E. M. A. F.; GRANDI, T. S.; DUARTE, M. G. R. **Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n. 2A, p. 442-448, 2009

ALVES, L.P; LEITE, J.M.S; BEZERRA, K.G.D; BORGES, J.C; ALVES, L.P. **POTENCIAIS INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E PLANTAS MEDICINAIS**. In: CONBRACIS, 2018, Campina Grande. Universidade Estadual da Paraíba. Disponível em: [http://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO\\_EV108\\_MD1\\_SA3\\_ID1197\\_20052018235841.pdf](http://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV108_MD1_SA3_ID1197_20052018235841.pdf). Acesso em 12 de mar. 2019

ARGENTA, S.C; ARGENTA, L.C; GIACOMELLI, S.R; CEZAROTTO, V.S. **Plantas medicinais: cultura popular versus ciência**. Vivências, v. 7, n. 12, p. 51-60, 2011

BADKE, M. R; BUDÓ, M.D.L.D; SILVA, F.M; RESSEL, L.B. **Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem. v. 15, n. 1, p. 132-139, 2011

BITTNER, M; AGUILERA, M.A; HERNÁNDEZ, V; ARBERT, C; BECERRA, J; CASANUEVA, M.E. **Fungistatic activity of essential oils extracted from *Peumus boldus* Mol., *Laureliopsis philippiana* (Looser) Schodde and *Laurelia sempervirens* (Ruiz & Pav.) Tul. (Chilean monimiaceae)**. Chilean Journal of Agricultural Research, v. 69, n. 1, p. 30-37, 2009

BOCHNER, R; FISZON, J.T; ASSIS, M.A; AVELAR, K.E.S. **Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 14, n. 3, p. 537-547, 2012

BORGES, R.A.M; OLIVEIRA, V.B. **Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão**. Revista UNIANDRADE, v. 16, n. 2, p. 101-108, 2015

CARDOSO, C. M. Z; SILVA, C.P; YAMAGAMI, K; LOPES, R.P; SANTOS, F; BONASSI, I; JESUÍNO, I; GERES, F; MARTORIE, T; GRAÇA, M; KANEKO, B PAVANI, E; INOWE, C. **Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopáticos**. Revista Fitos, v. 4, n. 01, p. 56-69, 2013

COMIRAN, R.A. **Investigação do efeito neuroprotetor do alcalóide boldina sobre a morte celular induzida pela privação de oxigênio e glicose em culturas organotípicas de hipocampo de rato**, 2009

DAMASCENO, D.C; KEMPINAS, W.G; VOLPATO, G.T; CONSONI, M; RUDGE, M.V.C; PAUMGARTTEN, F.J.R. **Anomalias congênitas: estudos experimentais**. Belo Horizonte: Coopmed, 2008

FERNÁNDEZ, J; LAGOS, P; RIVERA, P; ZAMORANO-PONCE, E. **Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver**. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, v. 23, n. 7, p. 1024-1027, 2009

FIGUEIREDO, M.B.G.A; SANTANA, V.R; NARDELLI, M.J; NOGUEIRA, M.S; AZEVEDO, D.X; SANTANA, D.P.A; FIGUEIREDO, A.G.A; DUARTE, I.X; JUNIOR, R.L.C.A; LIMA, S.O. **The effect of the aqueous extract *Peumus boldus* on the proliferation of hepatocytes and liver function in rats submitted to expanded hepatectomy**. *Acta cirurgica brasileira*, v. 31, n. 9, p. 608-614, 2016

FUKUMASU, H; LATORRE, A.O; BRACCI, N; GÓRNIK, S.L; DAGLI, M.L.Z. **Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer**. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 21, n. 2, p. 49-59, 2008

GERHARDT, D; BERTOLA, G; DIETRICH, F; FIGUEIRÓ, F; ZANOTTO-FILHO, A; FONSECA, J.C.M SALBEGO, C.G. **Boldine induces cell cycle arrest and apoptosis in T24 human bladder cancer cell line via regulation of ERK, AKT, and GSK-3 $\beta$** . *Urologic Oncology*, v. 32, p.36-39, 2014

ISOPPO, T.R. **Avaliação do conhecimento popular do *Peumus boldus* em uma região do sul do estado de santa Catarina, visando seus aspectos terapêuticos e toxicológicos**, 2012

JARDIM, L.H. **Avaliação da administração do alcaloide boldina em ratas Wistar durante o período gestacional sobre variáveis reprodutivas e comportamentais**, 2017

KAZIYAMA, V. M; FERNANDES, M.J.B; SIMONI, I.C. **Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino**. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 14, n. 3, p. 522-528, 2012

LANINI, J; DUARTE-ALMEIDA, J.M; NAPPO, S.A; CARLINI, E.A. **O que vêm da terra não faz mal: relatos de problemas relacionados ao uso de plantas medicinais por raizeiros de Diadema/SP**. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, n. 1, p. 121-129, 2009

LAU, Y.S; TIAN, X.Y; MUSTAFA, M.R; MURUGAN, D; LIU, J; ZHANG, Y; HUANG, Y. **Boldine improves endothelial function in diabetic db/db mice through inhibition of angiotensin II- mediated BMP4- oxidative stress cascade**. *British journal of pharmacology*, v. 170, n. 6, p. 1190-1198, 2013

LAU, Y.S; TIAN, X.Y; HUANG, Y; MURUGAN, D; ACHIKE, F.I; MUSTAFA, M.R. **Boldine protects endothelial function in hyperglycemia-induced oxidative stress through an antioxidante mechanism.** *Biochemical pharmacology*, v.85, p.367–375, 2013

LAU, Y.S; LING, W.C; MURUGAN, M.R. **Boldine Ameliorates Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Implication for Hypertension and Diabetes.** *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v.65, n.4, p.297–298, 2015

LEAL, A.S; PRADO, G; GOMES, T.C.B; SEPE, F.P; DALMÁZIO, I. **Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, n. 3, p. 599-607, 2013

MANICA, G; BAUER, L; RAMOS, V; COLLIN, P.A; CARDOSO, R.B; RUSSOMANO, T; SANTOS, M.A; MONDIN, C; LOPES, M.H. **TELEFARMÁCIA–Viabilização da capacitação de profissionais de saúde na identificação de interações entre plantas medicinais e medicamentos.** In: XI Salão de Iniciação Científica, 08, 2010, Porto Alegre. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Disponível em: [http://www.pucrs.br/edipucrs/XISalaoIC/Ciencias\\_da\\_Saude/Farmacia/82059GISELE\\_MANI CA.pdf](http://www.pucrs.br/edipucrs/XISalaoIC/Ciencias_da_Saude/Farmacia/82059GISELE_MANI CA.pdf). Acesso em 14 de mar. 2019

MAZUTTI, M; MOSSI, A.J; CANSIAN, R.L; CORAZZA, M.L; DARIVA, C; OLIVEIRA, J.V. **Chemical profile and antimicrobial activity of Boldo (*Peumus boldus* Molina) extracts obtained by compressed carbon dioxide extraction.** *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, v. 25, n. 2, p. 427-434, 2008

MEJÍA-DOLORES, J.W; MEDOZA, D.E; MORENO, E.L; GONZALES, C.A; REMUZGO, F; MORALES, L.A; MONJE, R.C. **Efecto neurotóxico del extracto acuoso de boldo (*Peumus boldus*) en un modelo animal.** *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 31, p. 62-68, 2014

MELLO, J.R.B; MELLO, F.B.D; LANGELOH, A. **Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo *Aloe ferox*, *Quassia amara*, *Cynara scolymus*, *Gentiana lutea*, *Peumus boldus*, *Rhamnus purshiana*, *Solanum paniculatum* e *Valeriana officinalis*.** *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 28, n. 1, p. 183-91, 2009

MUCURY, C.C.S.M.G. **Etnofarmacologia e o período gestacional: os constituintes químicos e suas respectivas atividades biológicas.** Escola de Saúde do Exército, Programa de Pós Graduação em Aplicações Complementares as Ciências Militares. Rio de Janeiro, 2008.

NISHA S. D; MEERA, R; PADMAPRYIA, P.V; MUKESH, D. **Phytochemicals as multi-target inhibitors of the inflammatory pathway- A modeling and experimental study.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.484, p.467-473, 2017

PEREIRA, C. G; SILVA, J; BATISTA, L. **Isolation and identification of toxigenic and non-toxigenic fungi in samples of medicinal plants from the market.** *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, v. 17, n. 2, p. 262-266, 2015

PISCAGLIA, F; LEONI, S; VENTURI, A; GRAZIELLA, F; DONATI, G; BOLONDI, L. **Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity.** *Scand J Gastroenterol* 40: 236-239. 2005

PONTES, S.M. **Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação.** *Com. Ciências Saúde*, v. 23, n. 4, p. 305-311, 2012

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F. C. R. **Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais.** *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 11, n. 1, p. 100-109, 2009

RIBEIRO, L.U; GONÇALVES, E.G.R. **Uso de plantas medicinais e conduta terapêutica utilizadas por idosos de uma unidade básica de saúde do município de Gurupi-Tocantins.** *Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)*, v. 11, n. 37, p. 24-30, 2014

RODRIGUES, H. G; MEIRELES, C.G; LIMA, J.T.S; TOLEDO, G.P; CARDOSO, J.L; GOMES, S.L. **Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais.** *Revista brasileira de plantas medicinais*, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011

RUIZ, A.L.T; TAFFARELLO, D; SOUZA, V.H; CARVALHO, J.E. **Pharmacology and toxicology of *Peumus boldus* and *Baccharis genistelloides*.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 2, p. 295-300, 2008

SANTOS, A.A. **O uso de fitoterápicos e plantas medicinais no cuidado de crianças: o papel do enfermeiro**, 2015

SANTOS, R.L; NOBRE, M.S.D.C; GUIMARÃES, G.P; DANTAS, T.B; VIEIRA, K.V.M; FELISMINO, D.D.C; DANTAS, I.C. **Contaminação fúngica de plantas medicinais utilizadas em chás.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 34, n. 2, p. 289-293, 2013

SALVI, R.M; HEUSER, E.D. **Interações Medicamentos X Fitoterápicos - em busca de uma prescrição racional.** *ediPUCRS*, v. 1, p. 116, 2008

SI, Y; SUNYOUNG, J; WEI, W; NAI-YUN, F; QING, X.J; TONG-DOO, P; GUO-YING, Q; JINHYUK, L; HONG-YAN, H; SHANG-JUN, Y. **Effects of boldine on tyrosinase: Inhibition kinetics and computational simulation.** *Process Biochemistry*. v.48, p.152–161, 2013

SILVA, J.N; DANTAS, I.C; CHAVES, T.P. **Plantas utilizadas como abortivas no município de Bom Jardim–PE.** *Revista de Biologia e Farmácia*, 4(1), 117-128, 2010

SILVA JUNIOR, A.A.; MICHALAK, E. **O Éden de Eva.** *Florianópolis: Epagri*, p. 227, 2014

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. **Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento.** Disponível em: <[www.sinitox.icict.fiocruz.br](http://www.sinitox.icict.fiocruz.br)>. Acesso em 23 de mar. 2019

SOUZA MARIA, N. C. V. *et al.* Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, p. 763-773, 2013

SPEISKY, H.; CASSELS, B. K. **Boldo e Boldina: um caso emergente de desenvolvimento medicamentoso natural**. Universidade do Chile, TC - 064, 2010

VASCONCELOS, J. **Plantas tóxicas: conhecer para prevenir**. Rev Cient UFPA. v.7(1), p.1-10, 2009

WALSTAB, J; WOHLFARTH, C; HOVIUS, R; SCHMITTECKERT, S; RÖTH, R; LASITSCHKA, F; NIESLER, B. **Natural compounds boldine and menthol are antagonists of human 5-HT<sub>3</sub> receptors: implications for treating gastrointestinal disorders**. *Neurogastroenterol Motil*, v.26, p.810–820, 2014