



Sónia Ye Zhu

Demonstração da Eficácia e Segurança do Fármaco *Cymbopogon Citratus* (DC.) Stapf., *folium*, para Suporte de Registo Simplificado de Medicamentos à Base de Plantas no Contexto Regulamentar Europeu

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sónia Ye Zhu

**Demonstração da Eficácia e Segurança do Fármaco
Cymbopogon Citratus (DC.) Stapf., *folium*, para Suporte de
Registo Simplificado de Medicamentos à Base de Plantas no
Contexto Regulamentar Europeu**

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem de capa da presente monografia retirada e adaptada da Internet. Disponível em:
http://www.dr.hauschka.com/en_DE/knowledge-base/medicinal-plant-facts/lemon-grass/.

Eu, Sónia Ye Zhu, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010139, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015

Assinatura

O Tutor de Monografia,

(Prof. Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro)

A Aluna,

(Sónia Ye Zhu)

É com especial gratidão que deixo aqui um especial agradecimento:

Ao Prof. Dr. Carlos Manuel Freire Cavaleiro pela oportunidade, orientação e apoio na elaboração desta monografia.

A todos os meus professores, por me terem proporcionado conhecimentos não apenas racionais, mas também a nível de carácter ao longo da minha formação, pela sua dedicação, e por não só me terem ensinado, mas também por me terem feito aprender.

Aos meus colegas, companheiros de trabalhos que fizeram parte da minha formação. Tenho a certeza que vamos manter contacto.

À Universidade de Coimbra, pela oportunidade que me proporcionou com o curso de Ciências Farmacêuticas. Foi com orgulho que vesti a batina.

À minha Mãe, o meu pilar fundamental de apoio e exemplo de força, que me incentiva e ajuda nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Ao meu Irmão, por estar sempre presente e ser um bom ouvinte.

Ao meu Pai, que apesar de não se encontrar entre nós, sei que está a olhar por mim, e espero que esteja a sentir orgulho, onde quer que esteja.

Aos meus amigos de longa data, pela sua compreensão, palavras de apoio e amizade.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação como farmacêutica.

O meu sincero Obrigada.

"A ciência é a busca desinteressada pela verdade objetiva a respeito do mundo natural."

Richard Dawkins

Presente em, *Singh, Simon - Big Bang - Editora Record - Rio de Janeiro / São Paulo - 2006. ISBN: 85-01-07213-3 (pág. 459).*

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. METODOLOGIA DE PESQUISA E AVALIAÇÃO	6
3. DESCRIÇÃO DA PLANTA	7
3.1. Sinonímia.....	7
3.2. Nomes Comuns	7
3.3. Origem	7
3.4. Parte Utilizada.....	7
3.5. Uso Tradicional	7
3.5.1. Como Ingrediente alimentar	8
3.5.2. Na Cosmética.....	8
3.5.3. Na Medicina Tradicional.....	8
4. PRINCIPAIS CONSTITUINTES.....	9
5. AÇÕES FARMACOLÓGICAS	11
5.1. Propriedades Anti-inflamatórias	11
5.2. Propriedades Antioxidantes	12
5.3. Propriedades Antibacterianas.....	13
5.4. Propriedades Hipolipemiantes e Anti-hipertensivas	14
5.5. Propriedades Ansiolíticas, Hipnóticas e Anticonvulsionantes.....	14
5.6. Atividade Antinociceptiva.....	15
5.7. Propriedades Antifúngicas.....	15
5.8. Propriedades Antimutagénicas.....	16
5.9. Outras Propriedades.....	17
6. ENSAIOS CLÍNICOS EM HUMANOS.....	18
7. EFEITOS SECUNDÁRIOS E TOXICIDADE	20

7.1. Dermatotoxicidade.....	20
7.2. Neurotoxicidade	20
7.3. Nefrotoxicidade	21
7.4. Hepatotoxicidade.....	21
7.5. Genotoxicidade	21
7.6. Teratogenicidade.....	22
8. INTERAÇÕES	22
9. POSOLOGIA E DURAÇÃO DE TRATAMENTO	23
10. FORMULAÇÕES NO MERCADO	23
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
<ANEXOS>	30

LISTA DE ABREVIATURAS:

Cy: *Cymbopogon citratus*;

COX-2: Cicloxigenase-2;

DL₅₀: Dose Letal 50%;

DPPH: Radical Difenil-1-picrilhidrazilo;

FF: Fração Flavonoide;

FSDC: Células Dendríticas Derivadas da Pele;

GABA_A: Ácido γ -aminobutírico;

HDL: Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins*);

iNOS: NO sintase indutível;

IP: Intra-Peritoneal;

ISO: Organização Internacional para Padronização (International Organization for Standardization);

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*);

LPS: Lipopolissacarídeo;

NF- κ B: Fator de Transcrição Nuclear;

OE: Óleo Essencial;

p38MAPK: Proteína-quinases ativadas por mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinases*);

PAF: Fração enriquecida em Ácidos Fenólicos;

PFs: Frações Polifenólicas;

PGE₂: Prostaglandinas E2;

PI3K/Akt: Fosfatidilinositol-3-cinase (*Phosphatidylinositol-3-kinase*);

TAC: Capacidade Antioxidante Total;

TC: Comitê Técnico;

TF: Fração Tânica;

VCE: equivalentes de vitamina C;

VLDL: Lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoproteins*).

RESUMO

Cymbopogon citratus (DC.) Stapf, também conhecida em Portugal por erva-príncipe, é uma planta utilizada na medicina tradicional de comunidades da Ásia e da América do Sul, difundida por todo o mundo e muito apreciada pelas suas virtudes medicinais e aromáticas. Devido à crescente preocupação acerca do uso e segurança dos medicamentos à base de plantas, foi criado na Europa um grupo técnico de trabalho, o "*Herbal Medicinal Products Committee*" (HMPC), que fundamentou a preparação de legislação Europeia, para regular este tipo de produtos, tendo em vista a garantia da eficácia e segurança na utilização de plantas medicinais e suas formulações. Esta monografia compila a informação disponível sobre atividades biológicas e potencialidades para a clínica da substância vegetal ou das preparações medicinais de *Cymbopogon citratus*, como suporte para a demonstração da sua eficácia e segurança. Esta planta está associada a alegações medicinais fundamentadas em propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, hipolipemiantes e anti-hipertensivas, ansiolíticas, hipnóticas e anticonvulsivantes, antinociceptivas, antifúngicas e antimutagénicas, e a baixa toxicidade evidente, o que justifica o seu interesse medicinal.

Palavras-chave: *Cymbopogon citratus*, Erva-príncipe, Eficácia, Segurança, Preparações Medicinais Vegetais.

ABSTRACT

Cymbopogon citratus (DC.) Stapf, also known as lemongrass, is a plant used by traditional medicine practitioners, especially around Asia and South America, appreciated around the world for its medicinal and aromatic properties. Due to the growing concern on the usage and safety of herbal medicinal products, it was created the European Commission technical working group, "Herbal Medicinal Products Committee" (HMPC), which supports common legislation for regulation of this type of products to ensure its efficacy and security. This monograph aims to abridge the available information about the biological activities and potentialities of *Cymbopogon citratus*' herbal substance and medicinal preparations, as support for the demonstration of its efficacy and safety. This plant is usually associated to anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-bacterial, hypolipemic, antihypertensive, anxiolytic, hypnotic and anticonvulsant, antinociceptive, antifungal and non-mutagenic properties and low toxicity, supporting its medicinal interest.

Key words: *Cymbopogon citratus*, Lemongrass, Safety, Efficacy, Herbal Medicinal Product.

I. INTRODUÇÃO

O conhecimento do homem sobre o valor terapêutico das plantas esteve sempre presente ao longo da história. Desde os primórdios houve aprendizagem, por parte das civilizações, na distinção entre plantas comestíveis, e outras dotadas de efeitos sobre o organismo, desde efeitos tóxicos (venenos) até efeitos potencialmente curativos, embora notados de forma empírica. Toda esta informação foi transmitida, inicialmente, de forma verbal, entre pessoas e gerações e só após o surgimento das primeiras formas de escrita foi possível um registo, compilação e ampla difusão do conhecimento existente.

Na atualidade o uso crescente de plantas medicinais, ou seja, aquelas cujos efeitos benéficos são reconhecidos pelo seu uso tradicional ao longo do tempo (Cunha *et al.*, 2014), e de medicamentos à base de plantas, exige da parte das autoridades um controlo eficaz no que respeita à qualidade, eficácia e segurança destes produtos. Historicamente, a eficácia e segurança de plantas medicinais têm encontrado fundamento apenas em dados empíricos resultantes da sua utilização tradicional. A maioria dos produtos medicinais de origem vegetal não têm qualquer referência em Farmacopeias e outras normas oficiais. É o caso da erva-príncipe, que apesar da sua utilização muito comum e popularizada, está ausente das monografias da Farmacopeia Europeia, de Farmacopeias nacionais e de outros documentos de referência.

Ciente de que as particularidades para demonstração de segurança e eficácia de medicamentos à base de plantas são distintas das dos medicamentos convencionais, face à Diretiva 2003/63 (Comissão Europeia) que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, a União Europeia, por intermédio da Agência Europeia do Medicamento (EMA), criou em 1997 uma comissão, o *Herbal Medicinal Products Committee* (HMPC), com o intuito de produzir documentos técnicos de suporte ao registo e autorização de introdução no mercado europeu de medicamentos à base de plantas. Nos últimos anos esta comissão produziu mais de uma centena de monografias de substâncias vegetais e suas preparações medicinais, elaborando relatórios para validação, com bases científicas, da eficácia e da segurança destes produtos quando usados para fins terapêuticos.

Não obstante, o seu amplo uso suportado em alegações empíricas, a erva-príncipe (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) ainda não foi objeto de avaliação nem consta das prioridades da Agência Europeia do Medicamento.

Este trabalho tem como objetivo compilar a informação científica disponível sobre o uso tradicional de *Cymbopogon citratus*, sobre as suas atividades biológicas e avaliar as

potencialidades para uso clínico das suas preparações medicinais considerando a sua eficácia e segurança.

2. METODOLOGIA DE PESQUISA E AVALIAÇÃO

O primeiro passo passou pela definição da questão/tema: "Demonstração da Eficácia e Segurança do Fármaco *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (erva-príncipe), *folium*, para Suporte de Registo Simplificado de Medicamentos à Base de Plantas no Contexto Regulamentar Europeu", selecionando as palavra-chave [*Cymbopogon citratus*], [*lemongrass*], [*Efficacy*], [*Safety*].

A primeira fonte de informação utilizada foi a Pubmed, em que se começou por construir uma equação de pesquisa: ("*Cymbopogon citratus*") OR ("lemongrass"). Obtiveram-se 531 resultados, onde apenas 11 correspondiam a ensaios clínicos (*Clinical Trials*). Dos resultados obtidos, foram selecionados os estudos com base na relevância, pertinência, disponibilidade em relação ao acesso e na atualização de informação.

No entanto, foi necessário realizar uma pesquisa mais direcionada, de forma a obter a informação para cada ponto abordado na monografia. Deste modo, também foi utilizado o motor de pesquisa Google, onde na pesquisa deu-se prioridade a artigos científicos e fontes de informação de organizações de relevo com robustez, e atualidade científica reconhecida.

Em complemento, foram consideradas informações descritas em livros de referência, tais como "Plantas Aromáticas e Óleos Essenciais: composição e aplicações" de Cunha *et al.*, (2012), acerca do óleo essencial de erva-príncipe.

3. DESCRIÇÃO DA PLANTA

Cymbopogon citratus (DC.) Stapf, também conhecida como erva-príncipe, é uma planta herbácea perenal vivaz, da família Poaceae (Gramíneas), com ampla distribuição pelo mundo.

Possui folhas lineares alongadas, em forma de lâmina, e pontas descaídas, com 1.3 a 2.5cm de largura e cerca de 0.9m de comprimento. Têm coloração verde e libertam um agradável aroma cítrico quando maceradas. As margens das folhas são ásperas e cortantes. A base da folhagem é constituída por estolhos (rizomas), por onde todos os anos, surgem novos rebentos. Considerando-se, desta forma, uma planta estolonífera e perene. A planta raramente produz flor, mas possui inflorescências que se reúnem em espigas de 30 a 60 cm de dimensão, formando racimos. A planta raramente floresce.

3.1. Sinonímia: *Andropogon citratus* (DC.).

3.2. Nomes Comuns: Erva-príncipe, Chá-do-príncipe, Capim-limão, Capim-cidrão, Capim-santo, Citronela. Em inglês, Lemongrass.

3.3. Origem: Países tropicais e subtropicais. Possível origem no Sri Lanka ou Índia. Atualmente difundida na África tropical, América Central e região mediterrânica.

3.4. Parte Utilizada: As folhas de erva-príncipe são utilizadas nas preparações medicinais. Quando destiladas, produzem óleo essencial aromático, de coloração amarela ou âmbar (Adeneye e Agbaje, 2007).



Figura 1: *Cymbopogon citratus*, lemongrass. (Adaptado de The John Reeves Collection of Botanical Drawings from Canton, China. © The Trustees of the Natural History Museum, London).

O fármaco de *C. citratus* não possui monografia na Farmacopeia Europeia. Contudo, a Farmacopeia Brasileira (2010) inscreve o fármaco (capim-limão), definindo-o como constituído pelas folhas dessecadas de *C. citratus* contendo, no mínimo, 0,5% de óleo essencial. E o óleo essencial é constituído por, no mínimo, 60% de citral.

O óleo essencial de *Cymbopogon citratus* está normalizado pela *International Organization for Standardization* (ISO/TC 54 e ISO 3217:1974).

3.5. Uso Tradicional:

A erva-príncipe é muito utilizada como ingrediente na cozinha de muitos países em desenvolvimento, na cosmética, e na medicina tradicional (Tabela I).

3.5.1. Como Ingrediente alimentar:

É usada como base de uma bebida popular nos trópicos; Conhecida como "Takrai" na Tailândia é muito utilizada na cozinha Tailandesa; No mundo ocidental, é utilizada em caril, marinadas e sopas de marisco; No Vietname é adicionada nas saladas. E usada na preparação de refrigerantes e de um chá aromático, de sabor agradável no Peru (Nambiar e Matela, 2012).

3.5.2. Na Cosmética:

Devido à sua fragrância, *C. citratus* é utilizada como ingrediente em vários produtos, tais como sabões, perfumes, velas, repelentes de mosquitos e outros insetos.

3.5.3. Na Medicina Tradicional:

País	Uso	Referências
Argentina	Decocção de folhas de <i>C. citratus</i> é bebida com o chá-mate para dor de garganta, indigestão e como emético.	(Adaptado de (Shah et al., 2011))
Brasil	A infusão feita com as folhas é usada como antiespasmódico, analgésico e anti-inflamatório.	
China	Usada como ansiolítico.	(Adaptado de (Nambiar e Matela, 2012))
Cuba	Extrato de água quente das folhas secas é tomado oralmente como hipotensor, para catarro e reumatismo.	
Egipto	Extrato de água quente das folhas secas e caule é usado como antiespasmódico renal e diurético.	
Índia	2-3gotas do óleo essencial em água quente são bebidas para problemas gástricos. Extrato de água quente das folhas secas, é tomado em caso de febre e dores de cabeça fortes. O chá de erva-príncipe é usado como sedativo, atuando no SNC.	(Adaptado de (Shah et al., 2011))
Indonésia	Extrato de água quente da planta inteira é tomado oralmente como emenagogo.	
Malásia	Extrato de água quente da planta inteira é tomado oralmente com emenagogo.	
Tailândia	Extrato de água quente da planta inteira e seca é bebido como digestivo. Extrato de água quente da raiz seca é tomado oralmente para diabetes.	(Adaptado de (Shah et al., 2011))

Tabela 1: Usos tradicionais medicinais de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf reportados na literatura.

4. PRINCIPAIS CONSTITUINTES

Nas folhas de *C. citratus* identificaram-se diversos tipos de compostos, potencialmente bioativos e com utilidade em diversas patologias. Entre eles destacamos os componentes voláteis, próprios do óleo essencial, triterpenos, flavonoides, taninos, e ácidos fenólicos.

O óleo essencial, obtido a partir das folhas de *C. citratus* é muito apreciado e um dos mais consumidos como matéria-prima aromática industrial. A sua composição química é bem conhecida, não obstante pode ocorrer variabilidade devido a um número apreciável de cultivares e à sua origem geográfica. É maioritariamente constituído por aldeídos monoterpénicos, em particular o neral e o geranial, dois isómeros (*Z*-) e (*E*-) cuja mistura é vulgarmente designada por citral, que representa cerca de 65 a 85% da composição total do óleo. O β -mirceno e o limoneno predominam entre os hidrocarbonetos monoterpénicos e o linalol, o geraniol e o citronelol são os álcoois monoterpénicos mais abundantes. Alguns autores referem a presença no óleo essencial de compostos menos comuns, tais como a metil-heptenona e ésteres valéricos e caprílicos do linalol e do geraniol (Cunha *et al.*, 2012).

Na Tabela 2 apresentam-se os principais constituintes de um óleo essencial de *Cymbopogon citratus* de origem indiana, com indicação de propriedades biológicas que lhes estão associadas, segundo Olorunnisola *et al.*, (2014) e Shah *et al.* (2011).

Composição do óleo essencial	Percentagem do componente	Atividade biológica
Citral α (Geranial)	40.8	Atividade antibacteriana
Citral β (Neral)	32	Efeito antinociceptivo
Nerol	4.18	-
Geraniol	3.04	Atividade antiviral
Citronelal	2.10	Atividade antifúngica
Terpinoleno	1.23	-
Acetato de geraniol	0.83	-
Mirceno	0.72	Atividade antibacteriana
Terpineol	0.45	-
Metil-heptenona	0.2	Atividade antidiabética Propriedades ansiolíticas Efeito antinociceptivo Atividade antifúngica
Borneol	0.1-0.4	-
Acetato de linalilo	0.1	-
α-Pirreno	0.07	-
β-Pirreno	0.04	-
Limoneno	Vestígios	Atividade antioxidante
Linalol	Vestígios	-
β-cariofileno	Vestígios	-

Tabela 2: Composição do óleo essencial de erva-príncipe a 0.2-0.5% da Índia Ocidental. (Adaptado de (Olorunnisola *et al.*, 2014; Shah *et al.*, 2011)).

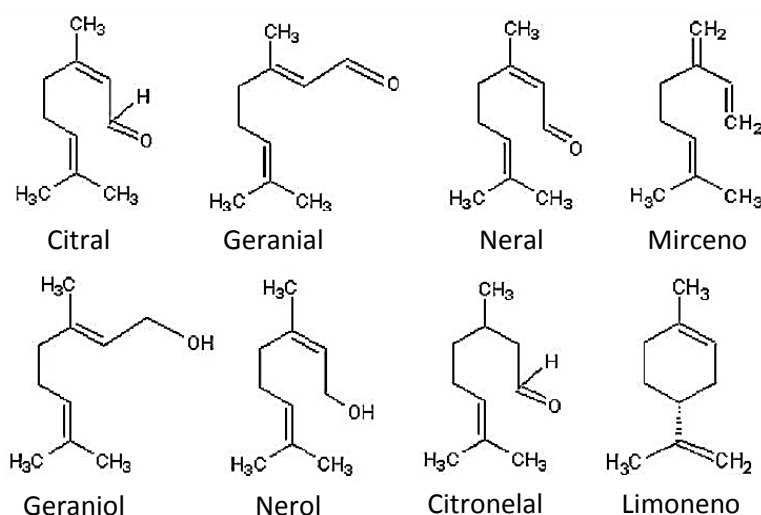


Figura 2: Estrutura química dos principais constituintes do óleo essencial de erva-príncipe. (Adaptado de (Schaneberg e Khan, 2002)).

Alguns dos compostos presentes no óleo essencial de *Cymbopogon citratus*, encontram-se abaixo ilustrados. São estes:

- **Triterpenoides:** Cymbopogone e Cymbopogonol (isolados e identificados nas folhas de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf).

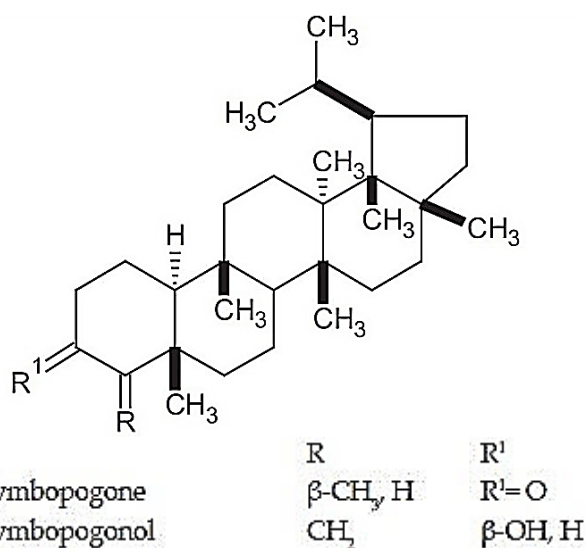


Figura 3: Estrutura química do Cymbopogone e Cymbopogonol. (Adaptado de (Shah et al., 2011)).

- **Flavonoides e Compostos Fenólicos:** Foram isolados diversos flavonoides a partir das partes aéreas de *C. citratus*, nomeadamente: luteolina e os seus 6-C e 7-O-glicosídeos, isoorientin 2'-O-ramnosídeo, quercetina, canferol e apigenina. Os compostos fenólicos elimicina, catecol, ácido clorogénico, ácido cafeico e hidroquinona foram também isolados desta planta.

5. AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Em Fitoterapia, as folhas de *C. citratus* são usadas em infusões como calmante e em problemas digestivos, sobretudo na flatulência (Cunha *et al.*, 2012).

O seu óleo essencial possui ações sedativa, carminativa, antisséptica e antifúngicas e quando diluído num óleo fixo é usado externamente para aliviar dores musculares e reumatismos.

Apesar de muitas investigações acerca da farmacologia da *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf terem sido realizadas com os componentes ativos presentes na planta, muito mais pode vir a ser explorado e utilizado.

5.1. Propriedades Anti-inflamatórias:

Os extratos aquosos de *C. citratus*, os polifenóis e o citral, foram dos principais componentes estudados, que mostraram possuir alguma atividade anti-inflamatória.

Foram avaliados os efeitos anti-inflamatórios de uma infusão de folhas secas de erva-príncipe, assim como das suas frações polifenólicas (PFs): fração flavonoide, tânica e fração enriquecida em ácidos fenólicos (FF, TF e PAF, respetivamente). O extrato aquoso de *C. citratus* mostrou inibir, *in vitro*, a produção de mediadores pro-inflamatórios como, o NO induzido pelo LPS (Lipopolissacarídeo), PGE₂ e a expressão de iNOS (NO sintase indutível), mas não mostrou inibir a COX-2 (ciclooxigenase) que induz o LPS, isto em culturas de linhas celulares de macrófagos Raw 264.7 e de células dendríticas derivadas da pele (FSDC) (Figueirinha *et al.*, 2010; Francisco *et al.*, 2011).

Verificou-se que na infusão, todas as PFs testadas reduziram a expressão proteica da iNOS e a produção de NO estimulada pelo LPS nas células FSDC, sem afetar a viabilidade das células. O efeito anti-inflamatório mais forte foi observado nas frações com flavonoides mono e poliméricos (FF e TF, respetivamente) (Figueirinha *et al.*, 2010). O mesmo extrato aquoso, em linhas celulares de macrófagos Raw 264.7, inibe várias vias de sinalização induzidas pelo LPS, como a fosforilação da p38MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), JNK 1/2 (c-jun NH(2)-terminal kinase) e o fator de transcrição nuclear (NF)-κB, que são indutores químicos da inflamação, mas sem efeito na ERK 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) e na ativação PI3K/Akt (*phosphatidylinositol-3-kinase*). Tanto PAF e TF inibem significativamente a ativação da NF-κB, expressão da iNOS e produção de NO, mas nenhuma das PFs modula as MAPKs ou a ativação de PI3K/Akt (Francisco *et al.*, 2011).

Os resultados obtidos também indicam que as propriedades anti-inflamatórias da FF são devidas principalmente aos glucósidos de luteolina que apresentam melhor potência anti-inflamatória.

Da mesma forma, o extrato alcoólico a 50% de *C. citratus* é eficaz contra a inflamação induzida por LPS em macrófagos alveolares de murinos. Atuando na inibição da produção de NO e do fator TNF- α (Fator de necrose tumoral α) (Tiwari, Dwivedi e Kakkar, 2010).

Confirmou-se que o citral inibe a produção de citocinas pro-inflamatórias: IL-1 β , IL-6 e IL-10 antes e depois da introdução de LPS em macrófagos peritoneais de ratinhos, enquanto que um extrato de água-metanol a 70% (v/v) de *C. citratus* apenas inibiu a produção de IL-6 (Bachiega e Sforcin, 2011; Sforcin et al., 2009). Extratos aquosos de *C. citratus*, contendo linalol e óxidos de epóxi-linalol, inibem IL-1 β , mas induzem IL-6 (Sforcin et al., 2009).

A mediação sobre mediadores pro-inflamatórios de um extrato aquoso de *Cymbopogon citratus* foi comprovada em macrófagos humanos. Observou-se que inibe a expressão de citocinas através da via de sinalização do NF-kB e através do sistema ubiquitina-proteossoma. Não obstante, os resultados apoiam a contribuição do ácido clorogénico como composto bioativo responsável pela inibição do sistema proteossoma (Francisco et al., 2013).

Foi observada atividade analgésica na infusão de erva-príncipe, devido à presença de terpenos, especialmente o mirceno. A hiperalgesia, no rato, induzida por injeções subplantares de carragenina ou PGE₂, mas não a induzida por dibutiril AMP cíclico, diminuiu com a administração da infusão de modo dose-dependente (Lorenzetti et al., 1991).

A decocção também possui propriedades anti-inflamatórias, reduzindo o edema da pata, induzido previamente por uma injeção subplantar de carragenina no rato (Carbajal et al., 1989; Olorunnisola et al., 2014).

A *Cymbopogon citratus*, demonstrando propriedades anti-inflamatórias acima enumeradas, pode ser explorada como fármaco seguro, no tratamento de condições inflamatórias, nomeadamente do trato gastrointestinal (Figueirinha et al., 2010).

5.2. Propriedades Antioxidantes (Free Radical Scavenger):

Foi identificado potencial antioxidante de extratos de erva-príncipe e foi documentado a sua capacidade de reduzir ROSs (espécies reativas de oxigénio). O seu mecanismo de ação inclui: inibição da lipoperoxidação e descoloração do radical DPPH (difenil-1-picrilhidrazil) (Sharma e Bhat, 2009). Infusões e decocções, preparadas com *C. citratus*, mostraram possuir

atividade antioxidante ao fazer *scavenging* do anião superóxido, inibindo o DPPH. A infusão apresenta uma maior potência na ação antioxidante, em relação a outros extratos (metanol, água-etanol a 80% e decocção) (Cheel *et al.*, 2005). Mais estudos revelam que as frações com taninos e flavonoides do extrato aquoso da infusão de *C. citratus* são antioxidantes mais ativos, quando comparadas à fração de ácidos fenólicos (Figueirinha *et al.*, 2010).

O extrato de água-etanol exhibe propriedades antioxidantes ao diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio e peroxidação de lípidos, assim como aumenta a atividade da superóxido dismutase e formação de glutathione (Tiwari *et al.*, 2010).

Estudos recentes demonstram que o óleo essencial de *C. citratus* possui propriedades antioxidantes com o método do DPPH. Os resultados mostram que o óleo essencial, isolado a partir das folhas e do caule de *Cymbopogon citratus*, possuem atividade de *scavenger* de radicais livres de modo dose-dependente (Mirghani, Liyana e Parveen, 2012).

Foi realizado um estudo comparativo da capacidade antioxidante e do total de compostos fenólicos presente em diversas plantas, especiarias e produtos hortícolas e verificou-se que o extrato metanólico de erva-príncipe tem melhor capacidade antioxidante do que os extratos de coentro (folha e caule), gengibre, tomate e alho e menos TAC (capacidade antioxidante total) do que os extratos de açafrão, cominho e pó de caril seco. A ordem de TAC das plantas analisadas no estudo era: Açafrão > Cominhos seco > Caril em pó > Erva-príncipe > Coentros (folha e caule) > Gengibre > Tomate > Alho ($1126,12 \pm 94,2 > 302,26 \pm 0,9 > 236,55 \pm 7,9 > 120,57 \pm 5,46 > 92,18 \pm 62,9 > 62,24 \pm 0,19 > 22,97 \pm 4,8 > 8,77 \pm 1,93$ VCE mg/100 g, respetivamente) (Tangkanakul *et al.*, 2009).

5.3. Propriedades Antibacterianas:

Foi estudada a atividade antibacteriana do óleo essencial de *Cymbopogon citratus*, e de alguns dos seus componentes. O α -citral (geranial) e o β -citral (neral) demonstraram ter atividade antibacteriana, ao inibir o crescimento de bactérias de Gram positivo e de Gram negativo. Contudo, o mirceno, que isoladamente não é ativo, exerce um efeito sinérgico na atividade antibacteriana do geranial e do neral (Onawunmi, Yisak e Ogunlana, 1984).

O óleo essencial de *C. citratus* mostrou atividade contra *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi* e *Shigella flexneri* (Shah *et al.*, 2011).

5.4. Propriedades Hipolipemiantes e Anti-hipertensivas:

Várias investigações têm sido realizadas sobre o potencial da erva-príncipe como fonte de substâncias hipolipemiantes e hipoglicêmicas que podem diminuir os riscos associados à hipertensão e à obesidade.

O extrato aquoso de folhas frescas de *C. citratus*, administrado diariamente, durante 42 dias, por via oral em ratos macho normais na dose de 125-500 mg/kg, diminuiu os níveis de glucose em jejum, colesterol total, LDL e VLDL, de maneira dose-dependente, enquanto os níveis de HDL aumentaram do mesmo modo, mas sem efeito dose-dependente observado nos triglicéridos (Adeneye e Agbaje, 2007).

A presença de compostos anti-hipertensivos, como alguns componentes presentes no óleo essencial de *C. citratus* e flavonoides, contribuem para as propriedades hipoglicemiantes observadas na erva-príncipe (Olorunnisola *et al.*, 2014). O extrato aquoso de *C. citratus* foi eficaz na redução dos níveis de colesterol, na corrente sanguínea, de modo dose-dependente, quando administrado em animais (Cheel *et al.*, 2005).

5.5. Propriedades Ansiolíticas, Hipnóticas e Anticonvulsiantes:

Estudos antigos relataram a inexistência de efeitos relacionados com as propriedades ansiolíticas da infusão de erva-príncipe (Leite *et al.*, 1986; Souza Formigoni *et al.*, 1986). No entanto, resultados experimentais recentes mostraram que algumas preparações com *Cymbopogon citratus* exibem potencial efeito ansiolítico quando administradas em animais. Isso ficou evidente a partir dos resultados registrados no *light/dark box test* realizado em ratinhos. Após 21 dias de tratamento com óleo essencial obtido de folhas de *C. citratus*, o tempo passado pelo ratinho na câmara clara da caixa foi maior, exibindo uma atividade semelhante à benzodiazepina (Costa, C. A. R. de A. *et al.*, 2011). Por conseguinte, os resultados corroboram o uso de erva-príncipe no tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC) na medicina popular e sugerem que a atividade do óleo essencial é mediada pelo complexo do recetor GABA_A, sendo que o seu efeito ansiolítico ocorre através do sistema de neurotransmissão GABAérgico, contudo não se exclui a interferência de outros sistemas na sua atividade (Costa, C. A. R. de A. *et al.*, 2011).

Constatou-se que o óleo essencial de *C. citratus*, foi eficaz em aumentar o número de horas de sono do ratinho, em retardar convulsões clónicas induzidas pelo pentilenotetrazol e em bloquear extensões tónicas induzidas por electro choques, o que indica uma elevação no limiar da convulsão e/ou no bloqueio da propagação de convulsões (Blanco *et al.*, 2009).

5.6. Atividade Antinociceptiva:

Os potenciais efeitos antinociceptivos da *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf têm sido alvo de estudo ao longo dos anos. Algumas investigações antigas realizadas demonstram que, os extratos de erva-príncipe têm pouca ou nenhuma ação a esse nível, negando assim as reivindicações da medicina tradicional (Leite *et al.*, 1986; Souza Formigoni *et al.*, 1986).

No entanto, estudos *in vivo*, realizados por Viana *et al.*, (2000) evidenciam as propriedades antinociceptivas do óleo essencial de *C. citratus*. O óleo essencial com citral, mas não contendo mirceno, foi investigado pela sua atividade antinociceptiva, usando três modelos experimentais de dor induzida, em ratinhos. O teste da placa quente (teste de analgesia central) mostrou que o tempo de resposta ao estímulo pelos ratinhos aumentou com a administração do óleo essencial por via intra-peritoneal (IP). No teste das contorções abdominais (teste de analgesia periférica), as contorções abdominais induzidas por ácido acético mostraram que a administração IP e oral do óleo essencial, nos ratinhos, provocou uma diminuição do número de contorções abdominais, respostas ao estímulo da dor, de modo dose-dependente. E no teste da formalina, o tempo que o ratinho demora a lambear as patas dianteiras, reação à dor, diminuiu drasticamente com a administração IP do óleo essencial, tanto na primeira, como na segunda fase do estudo. Comparando os resultados obtidos nos três modelos, especula-se que o óleo essencial atua tanto a nível periférico como central do sistema nervoso (Viana *et al.*, 2000).

Verificou-se que os recetores opióides estão envolvidos na ação antinociceptiva, uma vez que a naloxona, antagonista de opióides, bloqueou o efeito do óleo essencial testado.

Foi relatado que o citral, obtido a partir de *C. citratus*, possui propriedades antinociceptivas, sendo capaz de apresentar atividade a nível periférico, inibindo as contorções abdominais e nociceptão em roedores (Quintans-Júnior *et al.*, 2011).

5.7. Propriedades Antifúngicas:

O óleo essencial de erva-príncipe apresenta efeitos contra fungos filamentosos de diferentes classes mostrando assim um amplo espectro de atividade contra fungos patogênicos e não patogênicos. É ativo contra 4 dermatófitos: *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum gypseum* (Wannissorn, Jarikasem e Soontorntanasart, 1996) e está entre os agentes mais ativos contra dermatófitos humanos.

Outros estudos relatam a sua eficácia sobre fungos queratinofílicos (Kishore, Mishra e Chansouria, 1993). O óleo essencial de *C. citratus* é também ativo sobre *Candida spp.*, patogênicas e multirresistentes, inibindo o seu crescimento (Abe *et al.*, 2003).

5.8. Propriedades Antimutagênicas:

Alguns estudos foram realizados com o intuito de averiguar acerca da capacidade antimutagênica dos extratos de *C. citratus*.

Num ensaio por Tiwari *et al.*, (2010), observou-se que a proteção da integridade da membrana mitocondrial dos macrófagos alveolares de murinos sujeitos a situações de stress, tinha sido restaurada por extratos etanólicos a 5% de *C. citratus*, exibindo, deste modo, propriedades citoprotetoras.

O extrato de erva-príncipe obtido utilizando etanol a 80% não apresentou qualquer atividade mutagênica no teste de mutação em Salmonela. Para além disso, o extrato foi capaz de contrariar a mutação química em estirpes de *Salmonella typhimurium*, TA98 e TA100 (Vinitketkumnien *et al.*, 1994). Em adição, verificou-se um retardamento no crescimento de células de fibrossarcoma transplantadas em ratinhos, aquando da administração do extrato de *C. citratus*, com potencial aplicação na prevenção de metástases do pulmão, região mais comum de formação de metástases (Shah *et al.*, 2011).

O extrato de *Cymbopogon citratus* mostrou atividade inibitória sobre a formação de aductos de ADN, induzidos por azoximetano, e na formação de focos de criptas aberrantes no cólon do rato (Suaeyun *et al.*, 1997). Os efeitos inibitórios do extrato da planta na fase precoce da hepatocarcinogenese após iniciação com dietilnitrosamina foram observados em 344 ratos Fischer, machos (Puatanachokchai *et al.*, 2002).

Revelou-se que o óleo essencial de *C. citratus* é capaz de conferir ação protetora contra danos, induzidos por N-metil-N-nitrosureia, no ADN de leucócitos de ratinhos fêmea Balb/C (Bidinotto *et al.*, 2011).

De acordo com Carnesecchi *et al.*, (2004), o geraniol inibe a proliferação de células do cancro do cólon, induzindo a despolarização da membrana celular e interferindo com canais iónicos e vias de sinalização. Para além de inibir a síntese de ADN e reduzir o volume de tumores do cólon em ratinhos.

5.9. Outras Propriedades:

- **Atividade antiacaricida:**
OE de folhas frescas de *Cymbopogon citratus* (Shah et al., 2011);
- **Atividade antiamébrica:**
OE de *C. citratus* foi ativo contra a *Entamoeba histolytica* (Blasi, De et al., 1990);
- **Atividade antifilária:**
Folhas frescas foram ativas contra a *Setaria digitata* (Shah et al., 2011);
- **Atividade larvicida:**
OE de folhas frescas de *C. citratus* (Cavalcanti et al., 2004);
- **Atividade Antimalária:**
OE produz 86.6% de supressão no crescimento de *Plasmodium berghei* quando comparado à cloroquina, que é considerada com inibição a 100% (Tchoumboungang et al., 2005);
- **Atividade Antiprotozoa:**
Efeito dose-dependente em duas estirpes de *Crithida deanei* (Shah et al., 2011).

6. ENSAIOS CLÍNICOS EM HUMANOS

Diversos						
Autor/Ano	Assunto	Design e Tipo de estudo	Duração	Dosagem	Preparação	Resultados/Conclusão
(Carmo <i>et al.</i> , 2013)	Pitiríase Versicolor	R, C Fase I N= 20 Fase 2 N=76	40 Dias	Óleo essencial de <i>C. Citratus</i> de 1.25µL/ml Shampoo: 3x/semana; Creme: 2x/semana	Shampoo e Creme contendo óleo essencial de Cy de 1.25µL/ml	<p>Não há eventos adversos significativos observados nos voluntários durante a Fase I do estudo. Na Fase II, 30 (63.83%) voluntários que usaram o óleo essencial e 18 (62.07%) que utilizaram cetoconazole permaneceram até ao fim do estudo. Observou-se uma predominância de lesões em forma disseminada, com o <i>M. sympodialis</i> identificado como agente predominante nas culturas. Após 40 dias de tratamento, a taxa de cura micológica foi de 60% (p <0,05) para o grupo tratado com óleo essencial de Cy e mais de 80% (p <0,05) para o grupo tratado com formulações com cetoconazol.</p> <p>Os autores concluem que existem boas perspectivas clínicas na utilização do óleo essencial, sendo que este apresenta boa relação custo/benefício. E acham pertinente realizarem-se mais estudos.</p>
(Wright, Maree e Sibanyoni, 2009)	Candidíase Oral em Doentes com VIH/AIDS	R, C N= 90 (HIV positivos e com candidíase oral)	10 Dias	Infusão de 12.5ml de folhas secas de Cy em 500ml de água 1º Tratamento: beber 125ml de infusão; depois 250ml 2x/dia,	Infusão de folhas secas de <i>C. citratus</i>	<p>Os resultados indicam que tanto o sumo de limão como a infusão de Cy são melhores do que a solução aquosa de violeta de genciana a 0,5% no tratamento da candidíase oral em doentes com VIH/AIDS. Além disso, devido à visibilidade e estigma social associado ao VIH, a compliance com o violeta de genciana é menor. Por outro lado, o sumo de limão embora provoque algum ardor, cura em pouco tempo. A infusão de Cy teve o menor nº de eventos adversos e a compliance por parte dos doentes foi alta.</p> <p>Contudo, umas das limitações do estudo foi o</p>

						pequeno nº de participantes, daí ser necessário a condução de um estudo em larga-escala. O que não muda o facto do tratamento com sumo de limão e infusão de Cy ser uma alternativa mais barata., valendo a pena o seu estudo.
--	--	--	--	--	--	--

Diversos (Continuação)

Autor/Ano	Assunto	Design e Tipo de estudo	Duração	Dosagem	Preparação	Resultados/Conclusão
(Leite et al., 1986)	Efeitos Hipnóticos, Ansiolíticos e Toxicidade	DB, PC N= 50	2 Semanas	4g de pó de folhas secas de <i>C. citratus</i> 1x/dia à mesma hora	Chá preparado com 150ml de água em ebulição vertido sobre 4g de pó de folhas secas de <i>C. citratus</i>	Após realização de vários estudos, concluiu-se que o chá, popularmente conhecido como “abafado” no Brasil, não tem efeito hipnótico em ansiolítico. Pode ter havido efeito placebo na população brasileira em estudo que está familiarizada com a bebida. Em termos de toxicidade, obtiveram-se resultados considerados negativos. O aumento ligeiro de bilirrubina e amilase não foram acompanhados de nenhuns sinais clínicos, que pudessem ser interpretados como efeitos tóxicos. Os resultados negativos no soro, urina, EEG, EKG e exames físicos, confirmam a ausência de efeitos tóxicos, mesmo havendo consumo diário do chá durante duas semanas.

Legenda:

C – controlo, **CC** – caso-controlo, **CH** – *cohort*, **Cm** – comparação, **DB** – *double-blind* (dupla-ocultação), **E** – epidemiológico, **IC** – intervalo de confiança, **MA** – meta-análise, **N** – número de voluntários, **O** – *open* (aberto), **OB** – observacional, **OL** – *open-label*, **OR** – *odds ratio*, **P** – prospetivo, **PC** – placebo-controlo, **PS** – *pilot study* (estudo piloto), **R** – randomizado, **RS** - retrospectivo, **S** – *surveillance* (vigiado), **SB** – *single-blind*, **U** – *uncontrolled* (não controlado).

Tabela 3: Ensaios clínicos em Humanos.

7. EFEITOS SECUNDÁRIOS E TOXICIDADE

Segundo Simon, Chadwick e Craker, (1984), a *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf é considerada segura para consumo humano, tanto os seus extratos como o seu óleo essencial.

A toxicidade e tolerância gástrica do óleo essencial de *C. citratus* foram testadas em ratos adultos. O óleo essencial não mostrou qualquer toxicidade aguda (1 dia) e subaguda (14 dias) quando administrado em doses de 5-1500 mg/kg de peso corporal. Porém, em doses mais elevadas, 2000 e 3000 mg/kg de peso corporal, foram registadas anormalidades. A DL₅₀ estima-se superior a 3500 mg/kg de peso corporal. Em doses baixas o OE não induziu alterações na morfologia estrutural do estômago e fígado dos ratos, no entanto, uma maior dosagem de óleo essencial resultou em necrose de hepatócitos e infestação de leucócitos no parênquima hepático, assim como em alterações da estrutura do estômago. Portanto concluiu-se que o óleo essencial de erva-príncipe é seguro para consumo humano (Fandohan *et al.*, 2008).

Porém, de modo geral, medicamentos à base de plantas, como preparações com *C. citratus*, embora apresentem alguma segurança aparente no seu consumo, para tratamento de patologias variadas, devem ser usados com precaução, em especial por indivíduos com danos renais, doenças hepáticas, mulheres grávidas ou lactantes, ou em crianças com menos de seis anos de idade.

7.1. Dermatotoxicidade:

O citral, um dos componentes principais do óleo essencial de *C. citratus*, é um conhecido alergénio em humanos e um agente irritante de contato que pode provocar dermatites (Heydorn *et al.*, 2003).

7.2. Neurotoxicidade:

O efeito tóxico, de *C. citratus* foi estudado em cinquenta voluntários saudáveis que ingeriram uma infusão das suas folhas. Na comparação dos efeitos obtidos, com os de participantes tratados com placebo, num ensaio clínico de dupla-ocultação, os autores não observaram neurotoxicidade. Não houve diferenças nos parâmetros bioquímicos laboratoriais, nem em exames físicos após 6 e 14 dias de ingestão de infusão de erva-príncipe. Embora, se tenha observado um ligeiro aumento dos níveis de bilirrubina e de amilase em alguns dos voluntários, contudo tal aumento não teve qualquer significado (Leite *et al.*, 1986).

7.3. Nefrotoxicidade:

As informações disponíveis na literatura sobre o efeito dos extratos de folhas de *C. citratus*, sobre o sistema renal, são inconclusivas. Mais dados empíricos sobre o efeito de *C. citratus* na função renal e taxa de filtração glomerular são necessários para indicar ou contraindicar o seu uso, particularmente em indivíduos comprometidos a nível renal, tais como idosos, indivíduos em diálise e doentes que se tenham submetido a um transplante renal (Ekpenyong, Akpan e Daniel, 2014).

7.4. Hepatotoxicidade:

Em alguns estudos observou-se um efeito hepatoprotetor na *C. citratus*, devido às suas propriedades antioxidantes e *scavenger* de radicais livre. No dano oxidativo induzido no fígado de ratos por tetracloreto de carbono (CCl₄) durante 14 dias, foi administrado um tratamento profilático de *C. citratus*, em que o efeito protetor era dose-dependente e verificou-se uma diminuição das alterações histopatológicas no fígado (Koh, Mokhtar e Iqbal, 2012).

No entanto, de acordo com Martínez Guerra *et al.*, (2000), os extratos com etanol a 30 e 80% de *C. citratus* podem provocar efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos em animais, o que pode ser resultante de uma alta dosagem e longa duração de tratamento. Neste estudo observou-se que o extrato com etanol a 30% de *C. citratus* apresenta toxicidade a doses superiores a 2288 mg/kg de peso corporal, e o extrato com etanol a 80% apresenta uma DL₅₀ de 440,58 mg/kg de peso corporal.

Deve haver precaução na dosagem e no tempo de duração de tratamento com *Cymbopogon citratus*, com especial atenção em indivíduos com função hepática e renal comprometida.

7.5. Genotoxicidade:

Num estudo em que foram avaliados os biomarcadores toxicológicos e a genotoxicidade de *C. citratus* em ratinhos, com duração de 21 dias, verificou-se que o OE a uma dosagem de até 100mg/kg de peso corporal apresenta baixa toxicidade e não se verificou genotoxicidade, uma vez que não se encontrou nenhum aumento de danos no ADN de leucócitos do sangue periférico. O OE pode ser considerado relativamente seguro num tratamento a longo prazo com a dosagem estudada. Não foram detetados quaisquer efeitos deletérios sobre as funções renais ou hepáticas que permaneceram normais durante todo o estudo em todas as doses testadas. Estes resultados corroboram a sua utilização na medicina tradicional por diferentes populações ao longo dos anos (Costa, C. A. R. A. *et al.*, 2011).

Ao avaliar o citral (500-4000ppm) por testes de genotoxicidade, *in vitro* e *in vivo*, durante dois anos, alimentando ratos F344/N e murganhos B6C3F1, o grupo não encontrou nenhuma evidência de atividade toxicológica ou carcinogênea (National Toxicology Program, 2003).

7.6. Teratogenicidade:

Foi estudado o efeito farmacológico de *C. citratus* administrado diariamente durante dois meses em ratos macho e fêmea, e prole exposta no útero. Após administração oral de uma infusão preparada a partir de folhas de *C. citratus* num rato adulto, durante 2 meses, a uma dose 20 vezes superior à estimada para humanos, não foram observados efeitos tóxicos. Uma ausência de efeitos também foi observada em ambos ratos machos e fêmeas, e sua prole, quando a infusão foi administrada antes do acasalamento ou durante a gravidez (Souza Formigoni *et al.*, 1986).

Noutros estudos em animais, verificou-se que o citral e mirceno têm efeito adverso nos embriões, sendo desencorajado o uso de *C. citratus* na gravidez e lactação. Observou-se que apenas doses muito elevadas (500 mg/kg de peso corporal) de mirceno, aumentaram a taxa de aborto e taxa de anormalidades esqueléticas fetais em ratos Wistar. Atrasos no desenvolvimento, tais como o atraso na abertura dos olhos e na erupção dos incisivos, foram observados na prole exposta (Paumgartten *et al.*, 1998). Também foi encontrado um aumento na taxa de malformações ósseas e um atraso no crescimento fetal em ratos Wistar, em que lhes foi administrado 60 mg/kg de peso corporal, de citral. Um aumento da taxa de aborto também ocorreu com esta dosagem (Nogueira *et al.*, 1995).

8. INTERAÇÕES

Empiricamente alguns estudos demonstraram que *C. citratus* pode influenciar a atividade do citocromo P450, devido à presença do citral na sua composição (Diliberto *et al.*, 1990; Diliberto, Usha e Birnbaum, 1988). O citral, encontrado em concentrações elevadas no óleo essencial, é um potente indutor de glutathione-S-transferase (Nakamura *et al.*, 2003).

O β -mirceno, assim como outros constituintes do óleo essencial de *C. citratus*, foi reportado inibir a CYP2B1 de modo concentração-dependente (De-Oliveira, Ribeiro-Pinto e Paumgartten, 1997; De-Oliveira, Ribeiro-Pinto, Otto, *et al.*, 1997).

Nestes casos podem ocorrer interações com medicamentos que dependem destes sistemas enzimáticos para o seu metabolismo. No entanto, estas interações precisam ser confirmados através de um maior número de estudos.

9. POSOLOGIA E DURAÇÃO DE TRATAMENTO

Um dos pontos fracos da utilização de plantas medicinais é que a posologia de administração não pode ser tão estreitamente regulada como nos fármacos convencionais.

No entanto, foram produzidos comprimidos contendo pó de folhas secas de *C. citratus* usando goma-arábica ou gelatina como aglutinantes em concentrações de 2, 4, e 8% (m/m). O uso destes comprimidos padronizados poderia ajudar no acompanhamento da consistência da dose, padronização da qualidade, e de controlo de dosagem. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a biodisponibilidade desta forma, em comparação com as infusões e decocções (Salome, 2012).

O que se sabe é que o uso prolongado e de alta dosagem da infusão ou decocção de *C. citratus* deve ser desencorajado. O OE pode ser considerado relativamente seguro num tratamento a longo prazo com a dosagem estudada de até 100mg/kg de peso corporal (Costa, et al., 2011). Mas mais estudos são necessários.

10. FORMULAÇÕES NO MERCADO

No mercado nacional, ainda não existem formulações detentoras de registo farmacêutico.

A título de exemplo, selecionei três preparações com *Cymbopogon citratus* encontradas em Portugal, sendo nenhuma de uso farmacêutico, utilizadas na medicina tradicional, indústria cosmética e como suplemento alimentar.

ÓLEO ESSENCIAL DE ERVA-PRÍNCIPE: No vaporizador, o óleo funciona como “mezinha” eficaz contra bactérias, gripes e constipações. O OE revitaliza o corpo e a mente. Tem agentes estimuladores, tónicos, aromáticos e antiespasmódicos, e assim por diante. Pessoas que sofrem de problemas urinários podem aplicar o óleo. Outros benefícios: é usado para melhorar a digestão, náuseas e problemas de menstruação e doenças como dores de cabeça, câibras musculares, espasmos e reumatismos (Shah et al., 2011).

ÓLEO DE ROSTO PELE MISTA-OLEOSA: Com *C. citratus* na sua composição. Cada gota de óleo permite restaurar o equilíbrio natural da pele. Os poros são visivelmente fechados, o grão da pele fica mais fino e homogéneo (*Óleo Extraordinário - Óleo de Rosto Pele Mista-Oleosa - L'Oréal Paris*, [s.d.]).

LINHA LEVE INFUSÃO: Com *C. citratus* na composição. Ajuda na eliminação do excesso de gorduras no organismo (*Linha Leve Infusao 20 Saquetas - Celeiro*, [s.d.]).

II. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf é uma planta há muito conhecida na Ásia e América do Sul, utilizada na medicina tradicional pelas suas propriedades.

Na Europa, existem registos de algumas décadas acerca dos seus usos a nível do trato gastrointestinal, nas dores musculares, neuralgias, distúrbios nervosos, no cansaço e em constipações por parte da Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998), contudo esta não recomendava a sua aplicação na terapêutica, devido à falta de provas documentadas acerca da sua eficácia. Havia também carência de informação acerca da posologia recomendada e segurança na utilização da planta medicinal e seus extratos.

Tem-se apresentado um interesse crescente acerca da atividade, eficácia e segurança da *C. citratus* na clínica. Uma série de estudos têm tentado responder à pergunta se o extrato de *C. citratus* é seguro, com dados inconclusivos. Alguns estudos observaram efeitos tóxicos, enquanto noutros nenhuma toxicidade foi detetada. No entanto, a maioria desses estudos foi realizada em animais, fazendo com que os resultados sejam de difícil aplicação nos humanos. Diferenças entre espécies, métodos de processamento, duração da toma, local de cultivo e teor de metais pesados no solo, bem como o estado de saúde do indivíduo são apenas alguns dos fatores que poderiam influenciar a toxicidade de um preparado de *C. citratus* (Ekpenyong *et al.*, 2014).

Mas baseado nos dados científicos presentes, pode assumir-se que não existem riscos genotóxicos e carcinogénicos relevantes no consumo de doses moderadas do extrato de *C. citratus*, sendo este dotado de possíveis propriedades antimutagénicas.

Nos poucos ensaios clínicos em humanos disponíveis, subsiste a premissa comum de que obtemos benefício ao conduzir mais estudos na possível aplicação terapêutica desta planta, sendo que existe vantagem benefício-risco e custo-benefício em algumas das suas preparações, tendo em conta que a *Cymbopogon citratus* é uma planta de fácil cultivo, manutenção e pouco dispendiosa.

Porém, existe uma necessidade crescente de mais investigações sobre as potenciais interações da *C. citratus* com outros medicamentos, avaliando o efeito que esta pode ter na sua farmacocinética e biodisponibilidade, uma vez que pode ser frequente o seu consumo com outras substâncias biologicamente ativas. E torna-se fundamental, a condução de mais estudos acerca de formulações estáveis, de possível introdução no mercado, com uma dosagem pré-estabelecida e que sejam seguras para consumo humano, exibindo algumas das propriedades acima enunciadas e com a sua eficácia comprovada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, S. *et al.* - [Anti-Candida albicans activity of essential oils including Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) oil and its component, citral]. **Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology**. . ISSN 0916-4804. 44:4 (2003) 285–91.

ADENEYE, A. A.; AGBAJE, E. O. - Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citratus* Stapf. in rats. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 112:3 (2007) 440–4. doi: 10.1016/j.jep.2007.03.034.

BACHIEGA, T. F.; SFORCIN, J. M. - Lemongrass and citral effect on cytokines production by murine macrophages. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 1872-7573. 137:1 (2011) 909–13. doi: 10.1016/j.jep.2011.07.021.

BIDINOTTO, L. T. *et al.* - Protective effects of lemongrass (*Cymbopogon citratus* STAPP) essential oil on DNA damage and carcinogenesis in female Balb/C mice. **Journal of applied toxicology : JAT**. . ISSN 1099-1263. 31:6 (2011) 536–44. doi: 10.1002/jat.1593.

BLANCO, M. M. *et al.* - Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**. . ISSN 1618-095X. 16:2-3 (2009) 265–70. doi: 10.1016/j.phymed.2007.04.007.

BLUMENTHAL *et al.* - **The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. 1st. ed. [S.l.] : The American Botanical Council, 1998. ISBN 978-0965555500.

CARBALAL, D. *et al.* - Pharmacological study of *Cymbopogon citratus* leaves. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 25:1 (1989) 103–7.

CARMO, E. S. *et al.* - Treatment of pityriasis versicolor with topical application of essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf - therapeutic pilot study. **Anais brasileiros de dermatologia**. . ISSN 1806-4841. 88:3 (2013) 381–5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131800.

CARNESECCHI, S. *et al.* - Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. **Cancer letters**. . ISSN 0304-3835. 215:1 (2004) 53–9. doi: 10.1016/j.canlet.2004.06.019.

CHEEL, J. *et al.* - Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). **Journal of agricultural and food CHEEL, J. et al. - Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (Cymbopogon citratus (DC.) Stapf.). Journal of agricultural and food chemistry**. . ISSN 0021-8561. 53:7 (2005) 2511–7. doi: 10.1021/jf0479766.chemi. . ISSN 0021-8561. 53:7 (2005) 2511–7. doi: 10.1021/jf0479766.

COSTA, C. A. R. A. *et al.* - Cholesterol reduction and lack of genotoxic or toxic effects in mice after repeated 21-day oral intake of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**. . ISSN 1873-6351. 49:9 (2011) 2268–72. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.025.

COSTA, C. A. R. De A. *et al.* - The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 1872-7573. 137:1 (2011) 828–36. doi: 10.1016/j.jep.2011.07.003.

CUNHA, A. P. Da *et al.* - **PLANTAS AROMÁTICAS E ÓLEOS ESSENCIAIS: composição e aplicações**. 1ª Edição ed. [S.l.] : Fundação Calouste Gulbenkian, 2012. ISBN 978-972-31-1450-8.

Decreto-lei nº 176/2006 - **Diário da República**. (30 ago. 2006). 6333–6334.

DE-OLIVEIRA, A. C.; RIBEIRO-PINTO, L. F.; OTTO, S. S.; *et al.* - Induction of liver monooxygenases by beta-myrcene. **Toxicology**. . ISSN 0300-483X. 124:2 (1997) 135–40.

DE-OLIVEIRA, A. C.; RIBEIRO-PINTO, L. F.; PAUMGARTTEN, J. R. - In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by beta-myrcene and other monoterpenoid compounds. **Toxicology letters**. . ISSN 0378-4274. 92:1 (1997) 39–46.

DILIBERTO, J. J. *et al.* - Metabolism of citral, an alpha,beta-unsaturated aldehyde, in male F344 rats. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**. . ISSN 0090-9556. 18:6 (1990) 866–75.

DILIBERTO, J. J.; USHA, G.; BIRNBAUM, L. S. - Disposition of citral in male Fischer rats. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**. . ISSN 0090-9556. 16:5 (1988) 721–7.

EKPENYONG, C. E.; AKPAN, E. E.; DANIEL, N. E. - Phytochemical Constituents, Therapeutic Applications and Toxicological Profile of *Cymbopogon citratus* Stapf (DC) Leaf Extract. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**. 3:1 (2014) 133–141.

EUROPEIA, C. - DIRECTIVA 2003/63/CE. **Jornal Oficial da União Europeia**.

FANDOHAN, P. *et al.* - Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**. . ISSN 0278-6915. 46:7 (2008) 2493–7. doi: 10.1016/j.fct.2008.04.006.

FIGUEIRINHA, A. *et al.* - Anti-inflammatory activity of *Cymbopogon citratus* leaf infusion in lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells: contribution of the polyphenols. **Journal of medicinal food**. . ISSN 1557-7600. 13:3 (2010) 681–90. doi: 10.1089/jmf.2009.0115.

FRANCISCO, V. *et al.* - *Cymbopogon citratus* as source of new and safe anti-inflammatory drugs: bio-guided assay using lipopolysaccharide-stimulated macrophages. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 1872-7573. 133:2 (2011) 818–27. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.018.

FRANCISCO, V. *et al.* - Anti-inflammatory activity of *Cymbopogon citratus* leaves infusion via proteasome and nuclear factor- κ B pathway inhibition: contribution of chlorogenic acid. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 1872-7573. 148:1 (2013) 126–34. doi: 10.1016/j.jep.2013.03.077.

HEYDORN, S. *et al.* - Citral a fragrance allergen and irritant. **Contact dermatitis**. . ISSN 0105-1873. 49:1 (2003) 32–6.

KISHORE, N.; MISHRA, A. K.; CHANSOURIA, J. P. - Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes. **Mycoses**. . ISSN 0933-7407. 36:5-6 (1993) 211–5.

KOH, P. H.; MOKHTAR, R. A. M.; IQBAL, M. - Antioxidant potential of *Cymbopogon citratus* extract: alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative stress and toxicity. **Human & experimental toxicology**. . ISSN 1477-0903. 31:1 (2012) 81–91. doi: 10.1177/0960327111407226.

LEITE, J. R. *et al.* - Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). III. Assessment of eventual toxic, hypnotic and anxiolytic effects on humans. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 17:1 (1986) 75–83.

Linha Leve Infusao 20 Saquetas - Celeiro - [Em linha] [Consult. 14 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:http://celeiro.pt/produtos/51668-linha-leve-infusao-20-saquetas-30-gramas-unid-linha-leve?search_query=cymbopogon+citratus&results=3.

LORENZETTI, B. B. *et al.* - Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 34:1 (1991) 43–8.

MARTÍNEZ GUERRA, M. J. *et al.* - Toxicologic acute evaluation of the fluid extracts 30 and 80 por ciento of *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf (lemon grass). **Rev. cuba. plantas med.** 2000) 97–101.

MIRGHANI, M. E. S.; LIYANA, Y.; PARVEEN, J. - Bioactivity analysis of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil. **International Food Research Journal**. 19:2 (2012) 569–575.

NAKAMURA, Y. *et al.* - A phase II detoxification enzyme inducer from lemongrass: identification of citral and involvement of electrophilic reaction in the enzyme induction. **Biochemical and biophysical research communications**. . ISSN 0006-291X. 302:3 (2003) 593–600.

NAMBIAR, V. S.; MATELA, H. - Potential Functions of Lemon Grass (*Cymbopogon citratus*) in Health and Disease. 2012; 3(5):2012).

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM - NTP toxicology and carcinogenesis studies of citral (microencapsulated) (CAS No. 5392-40-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). **National Toxicology Program technical report series**. . ISSN 0888-8051. 505 (2003) 1–268.

NOGUEIRA, A. C. *et al.* - Study on the embryofeto-toxicity of citral in the rat. **Toxicology**. . ISSN 0300-483X. 96:2 (1995) 105–13.

Óleo Extraordinário - Óleo de Rosto Pele Mista-Oleosa - L'Oréal Paris - [Em linha] [Consult. 14 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.lorealparis.pt/cuidados-da-pele/oleo-de-rosto-pele-mista-oleosa.aspx>.

- OLORUNNISOLA, S. K. *et al.* - Biological properties of lemongrass: An overview. **International Food Research Journal**. 21:2 (2014) 455–462.
- ONAWUNMI, G. O.; YISAK, W. A.; OGUNLANA, E. O. - Antibacterial constituents in the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 12:3 (1984) 279–86.
- PAUMGARTTEN, F. J. *et al.* - Study of the effects of beta-myrcene on rat fertility and general reproductive performance. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**. . ISSN 0100-879X. 31:7 (1998) 955–65.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J. *et al.* - Citral reduces nociceptive and inflammatory response in rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. . ISSN 0102-695X. 21:3 (2011) 497–502. doi: 10.1590/S0102-695X2011005000065.
- SALOME, C. - Formulation and evaluation of *Cymbopogon citratus* dried leaf-powder tablets. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. . ISSN 1996-0816. 6:48 (2012) 3274–3279. doi: 10.5897/AJPP12.575.
- SCHANEBERG, B. T.; KHAN, I. A. - Comparison of extraction methods for marker compounds in the essential oil of lemon grass by GC. **Journal of agricultural and food chemistry**. . ISSN 0021-8561. 50:6 (2002) 1345–9.
- SFORCIN, J. M. *et al.* - Lemongrass effects on IL-1beta and IL-6 production by macrophages. **Natural product research**. . ISSN 1478-6427. 23:12 (2009) 1151–9. doi: 10.1080/14786410902800681.
- SHAH, G. *et al.* - Scientific basis for the therapeutic use of *Cymbopogon citratus*, stapf (Lemon grass). **Journal of advanced pharmaceutical technology & research**. . ISSN 0976-2094. 2:1 (2011) 3–8. doi: 10.4103/2231-4040.79796.
- SHARMA, O. P.; BHAT, T. K. - DPPH antioxidant assay revisited. **Food Chemistry**. . ISSN 03088146. 113:4 (2009) 1202–1205. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.08.008.
- SIMON, J. E.; CHADWICK, A. F.; CRAKER, L. E. - **Herbs: An Indexed Bibliography 1971-1980 the Scientific Literature on Selected Herbs, and Aromatic and Medicinal Plants of the Temperate Zone**. First Edit ed. [S.l.] : Archon, 1984. ISBN 978-0208019905.
- SOUZA FORMIGONI, M. L. *et al.* - Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). II. Effects of daily two month administration in male and female rats and in offspring exposed «in utero». **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 17:1 (1986) 65–74.
- Table 7-5: Natural extracts classified as established contact allergens in humans.** - [Em linha] [Consult. 14 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/en/figtableboxes/table-7-5.htm.
- TANGKANAKUL, P. *et al.* - Antioxidant capacity, total phenolic content and nutritional composition of Asian foods after thermal processing. **International Food Research Journal**. 16 (2009) 571–580.

TCHOUMBOUGNANG, F. *et al.* - In vivo antimalarial activity of essential oils from *Cymbopogon citratus* and *Ocimum gratissimum* on mice infected with *Plasmodium berghei*. **Planta medica**. . ISSN 0032-0943. 71:1 (2005) 20–3. doi: 10.1055/s-2005-837745.

TIWARI, M.; DWIVEDI, U. N.; KAKKAR, P. - Suppression of oxidative stress and pro-inflammatory mediators by *Cymbopogon citratus* D. Stapf extract in lipopolysaccharide stimulated murine alveolar macrophages. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**. . ISSN 1873-6351. 48:10 (2010) 2913–9. doi: 10.1016/j.fct.2010.07.027.

VIANA, G. S. *et al.* - Antinociceptive effect of the essential oil from *Cymbopogon citratus* in mice. **Journal of ethnopharmacology**. . ISSN 0378-8741. 70:3 (2000) 323–7.

VINITKETKUMNUEN, U. *et al.* - Antimutagenicity of lemon grass (*Cymbopogon citratus* Stapf) to various known mutagens in salmonella mutation assay. **Mutation research**. . ISSN 0027-5107. 341:1 (1994) 71–5.

WANNISSORN, B.; JARIKASEM, S.; SOONTORNTANASART, T. - Antifungal Activity of Lemon Grass Oil and Lemon Grass Oil Cream. **Phytotherapy Research**. . ISSN 0951418X. 10:7 (1996) 551–554. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199611)10:7<551::AID-PTR1908>3.0.CO;2-Q.

WRIGHT, S. C.; MAREE, J. E.; SIBANYONI, M. - Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**. . ISSN 1618-095X. 16:2-3 (2009) 118–24. doi: 10.1016/j.phymed.2008.07.015.

SECÇÃO VI

Medicamentos tradicionais à base de plantas

Artigo 141.º

Registo de utilização tradicional

1 — Estão sujeitos a um procedimento de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:

a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;

b) Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;

c) Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;

d) Já sejam objecto de longa utilização terapêutica, de acordo com os dados ou pareceres referidos na alínea *m*) do n.º 2 do artigo seguinte;

e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;

f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.

2 — A presença de vitaminas ou de minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede a aplicação do disposto no número anterior, desde que a acção das vitaminas ou dos minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações especificadas invocadas.

3 — O INFARMED pode determinar a sujeição de um medicamento tradicional à base de plantas ao disposto nos artigos 14.º a 39.º ou ao disposto no artigo 137.º

Artigo 142.º

Procedimento

1 — O registo de utilização tradicional é concedido a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, que inclua os seguintes elementos:

a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente e, eventualmente, do fabricante;

b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro;

c) Nome proposto para o medicamento, se aplicável;

d) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum ou, na sua falta, da menção da denominação química;

e) Indicações terapêuticas.

2 — O requerimento é acompanhado dos seguintes dados e documentos:

a) Contra-indicações e reacções adversas;

b) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;

c) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa notificável e ainda, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;

d) Razões que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;

e) Projecto de resumo das características do medicamento, nos termos previstos no presente decreto-lei, com exclusão das propriedades farmacológicas;

f) Uma ou mais reproduções do acondicionamento secundário, do acondicionamento primário e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;

g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;

h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;

i) Resultados dos ensaios farmacêuticos;

j) Em relação às associações de uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas com uma ou mais preparações à base de plantas ou destas com vitaminas ou minerais, os dados referidos na alínea *e*) do n.º 1 do artigo 141.º relativos à própria associação; se as substâncias activas não forem suficientemente conhecidas individualmente, os dados também deverão dizer respeito a cada uma delas;

l) Qualquer autorização ou registo obtido pelo requerente noutro Estado, com vista à introdução do medicamento no mercado, bem como pormenores, incluindo os motivos, sobre qualquer decisão de recusa de autorização ou de registo;

m) Dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento em questão, ou um medicamento equivalente, teve uma utilização terapêutica durante os trinta anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, quinze anos num Estado membro;

n) Uma revisão bibliográfica dos dados de segurança, acompanhada de um relatório pericial.

3 — O registo da comprovação da utilização terapêutica durante o período previsto na alínea *m*) do número anterior considera-se preenchido mesmo que a comercialização do medicamento não se tenha baseado numa autorização específica ou o número ou quantidade de substâncias presentes no medicamento tenha sido objecto de redução durante esse período.

6334

Diário da República, 1.ª série — N.º 167 — 30 de Agosto de 2006

4 — No âmbito do procedimento previsto no presente artigo, o INFARMED:

a) Pode solicitar ao Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, adiante designado por Comité, da Agência, a emissão de parecer relativo à adequação das provas de longa utilização do medicamento, apresentando os documentos justificativos pertinentes;

b) Remete ao Comité o pedido de registo de medicamento que seja utilizado há menos de 15 anos num Estado membro, acompanhado dos documentos justificativos pertinentes;

c) Pode exigir a apresentação dos dados necessários para a avaliação da segurança do medicamento.

Artigo 143.º

Indeferimento

1 — O INFARMED indefere o pedido de registo de utilização tradicional sempre que o mesmo não respeite o disposto nos artigos anteriores e, em particular, sempre que ocorra qualquer das seguintes circunstâncias:

a) A composição qualitativa ou quantitativa do medicamento não corresponde à declarada;

b) O requerente e o titular do registo não estão estabelecidos num Estado membro;

c) As indicações não observam as condições definidas no artigo 141.º;

d) O medicamento pode ser nocivo em condições normais de utilização;

e) Os dados relativos à utilização tradicional são insuficientes, em particular se os efeitos farmacológicos ou a eficácia não forem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;

f) A qualidade farmacêutica não está devidamente demonstrada pelo requerente.

2 — A decisão de indeferimento, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada ao requerente, à Comissão Europeia e, mediante pedido fundamentado, a qualquer outra autoridade competente.

Artigo 144.º

Pedidos de registo em vários Estados membros

1 — Os procedimentos previstos nas secções II e III do capítulo II do presente decreto-lei são aplicáveis por analogia aos registos de utilização tradicional concedidos ao abrigo do disposto no presente artigo sempre que ocorra um dos seguintes casos:

a) Tiver sido elaborada uma monografia comunitária de plantas medicinais respeitantes a medicamentos à base de plantas abrangidos pelo artigo 20.º e a medicamentos tradicionais à base de plantas;

b) O medicamento à base de plantas seja composto por substâncias derivadas de plantas, preparações ou associações das mesmas constantes da lista comunitária.

2 — Nos restantes casos, o INFARMED, ao avaliar o pedido de registo de utilização tradicional, tomará em consideração os registos concedidos por outro Estado membro.

3 — Se o pedido de registo de utilização tradicional disser respeito a uma substância derivada de plantas, a uma preparação ou a uma associação constante da lista comunitária, não é aplicável o disposto nas alíneas j), l) e m) do n.º 2 do artigo 142.º e nas alíneas d) e e) do n.º 1 do artigo anterior.

4 — No prazo de três meses contados da retirada de uma substância da lista referida no número anterior, são apresentados os dados e documentos referidos nas alíneas j) a n) do n.º 2 do artigo 142.º, sob pena de revogação do registo do medicamento.

Artigo 145.º

Rotulagem, folheto informativo e publicidade

1 — A rotulagem e o folheto informativo de medicamentos abrangidos pela presente secção obedecem, com as necessárias adaptações, ao disposto no presente decreto-lei, e contêm ainda as seguintes informações:

a) A menção de que se trata de um medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações nele especificadas e baseado exclusivamente numa utilização de longa duração;

b) A indicação de que o utilizador deve consultar um médico ou outro profissional de saúde, designadamente um farmacêutico, se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento ou se surgirem reacções adversas não mencionadas no folheto informativo;

c) A natureza da tradição associada ao medicamento em questão.

2 — A publicidade dos medicamentos abrangidos pelo disposto na presente secção obedece ao disposto no presente decreto-lei e é sempre acompanhada da menção «Medicamento tradicional à base de plantas, para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data».

Artigo 146.º

Alteração do registo

1 — Qualquer alteração de um registo de utilização tradicional é requerida ao INFARMED, aplicando-se, com as devidas adaptações, o disposto no presente decreto-lei.

2 — O disposto no número anterior não prejudica a possibilidade de o titular do registo de utilização tradicional alterar o processo de registo, na sequência da aprovação de uma monografia comunitária de plantas medicinais, desde que notifique ao INFARMED as alterações a efectuar.

Artigo 147.º

Normas aplicáveis

Além do disposto nos artigos anteriores, ao registo de utilização tradicional previsto na presente secção é ainda aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na alínea b) do n.º 2 e na alínea c) do n.º 3 do artigo 2.º, nos n.ºs 1 e 4 do artigo 14.º, no n.º 5 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 16.º, no artigo 17.º, no n.º 1 do artigo 23.º, nos artigos 27.º e 28.º, na alínea b) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 29.º, nos artigos 55.º a 76.º, nos artigos 94.º a 102.º, nos artigos 113.º a 120.º, nos artigos 166.º a 175.º, no artigo 176.º, no n.º 1 do artigo 177.º, no artigo 178.º, no

Anexo 2:

Tabela 4: Extratos naturais classificados como alérgenos de contacto em humanos. (Adaptado de (Table 7-5: Natural extracts classified as established contact allergens in humans., [s.d.])).

INCI name (or, if none exists, [§] perfuming name according to CosIng [§]) in bold; plant part / type of extract (partly indicative) in plain font	CAS number	Comment: see text
CANANGA ODORATA and <i>Ylang-ylang oil</i>	83863-30-3; 8006-81-3	+++
CEDRUS ATLANTICA BARK OIL	92201-55-3; 8000-27-9	++
CINNAMOMUM CASSIA LEAF OIL CINNAMOMUM ZEYLANICUM BARK OIL	8007-80-5 84649-98-9	++ (r.t.)
CITRUS AURANTIUM AMARA FLOWER / PEEL OIL	8016-38-4; 72968-50-4	++
CITRUS BERGAMIA PEEL OIL EXPRESSED[§]	89957-91-5	+ (r.t.)
CITRUS LIMONUM PEEL OIL EXPRESSED[#]	84929-31-7	++
CITRUS SINENSIS (syn.: AURANTIUM DULCIS) PEEL OIL EXPRESSED[§]	97766-30-8; 8028-48-6	++
CYMOPOGON CITRATUS / SCHOENANTHUS OILS	89998-14-1; 8007-02-1; 89998-16-3	++
EUCALYPTUS SPP. LEAF OIL[‡]	92502-70-0; 8000-48-4	++
EUGENIA CARYOPHYLLUS LEAF / FLOWER OIL	8000-34-8	+++
EVERNIA FURFURACEA EXTRACT[§](Tree moss)	90028-67-4	+++
EVERNIA PRUNASTRI EXTRACT (Oak moss)[#]	90028-68-5	+++
JASMINUM GRANDIFLORUM / OFFICINALE	84776-64-7; 90045-94-6; 8022-96-6	+++
JUNIPERUS VIRGINIANA	8000-27-9; 85085-41-2	++
LAURUS NOBILIS	8002-41-3; 8007-48-5; 84603-73-6	++
LAVANDULA HYBRIDA	91722-69-9	+ (r.t.)
LAVANDULA OFFICINALIS[§]	84776-65-8	++
MENTHA PIPERITA	8006-90-4; 84082-70-2	++
MENTHA SPICATA	84696-51-5	++
MYROXYLON PEREIRAE(Balsam of Peru)[#]	8007-00-9	++++

Tabela 5: Legenda.

+	Up to 10 positive test reactions reported
++	11 to 100
+++	101 to 1000
++++	> 1000